

Sigurnost COVID-19 cjepiva registriranih u Republici Hrvatskoj

Landeka, Matej

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:038083>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Matej Landeka

Sigurnost COVID-19 cjepiva registriranih u Republici Hrvatskoj

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za klinički farmakologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis kratica

ACE-2 = angiotensin-converting enzyme 2, angiotenzin-konvertirajući enzim 2

ARDS = acute respiratory distress syndrome, akutni respiratorni distresni sindrom

BMI = body mass index, indeks tjelesne mase

CDC = Centers for Disease Control and Prevention, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use, Povjerenstvo za humane lijekove

COPD/KOPB = chronic obstructive pulmonary disease, kronična opstruktivna bolest pluća

COVID-19 = coronavirus disease, koronavirusna bolest

CPK = creatine phosphokinase, kreatin fosfokinaza

CRP = C-reactive protein, C-reaktivni protein

DNA = deoxyribonucleic acid, deoksiribonukleinska kiselina

DVT = deep vein thrombosis, duboka venska tromboza

ECDC = European Centre for Disease Prevention and Control, Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti

ECG/EKG = electrocardiogram, elektrokardiogram

EMA = European Medicines Agency, Europska agencija za lijekove

FDA = Food and Drug Administration, Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država

HIT = heparin-induced thrombocytopenia, trombocitopenija koja je uzrokovana heparinom

GBS = Guillain-Barre syndrome, Guillain-Barreov sindrom

IL-6 = interleukin 6

LDH = lactate dehydrogenase, laktat dehidrogenaza

MERS-CoV = Middle East respiratory syndrome coronavirus

MIS = multisystem inflammatory syndrome, multisistemski inflamatorni sindrom

MIS-C = multisystem inflammatory syndrome in children, multisistemski inflamatorni sindrom u djece

MRI/MR = magnetic resonance imaging, magnetska rezonanca

mRNA = messenger ribonucleic acid, glasnička ribonukleinska kiselina

PE = pulmonary embolism, plućna embolija

PF4 = platelet factor 4, trombocitni faktor 4

PHEIC = public health emergency of international concern, javnozdravstvena prijetnja od međunarodnog značaja

PV = prothrombin time, protrombinsko vrijeme

RA = rheumatoid arthritis, reumatoidni artritis

RBD = receptor-binding domain, receptor-vezujuća domena

RH = Republika Hrvatska

RNA = ribonucleic acid, ribonukleinska kiselina

SAD = Sjedinjene Američke Države

SARS-CoV-2 = Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SCLS = systemic capillary leak syndrome, sindrom kapilarnog curenja

TNF- α = tumor necrosis factor α , tumorski faktor nekroze α

TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura, trombotična trombocitopenična purpura

TTS = thrombosis with thrombocytopenia syndrome, tromboza praćena trombocitopenijom

VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System

VSD = Vaccine Safety Datalink

VITT = vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, imunološka trombotička trombocitopenija uzrokovana cjepivom

X-ray/RTG = rendgen

WHO = World Health Organization

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Koronavirus.....	2
2.1. Epidemiologija.....	2
2.2. Mjere prevencije.....	3
2.3. Klinička slika.....	3
2.4. Dijagnostika.....	4
2.5. Klinički tijek.....	4
2.6. Komplikacije.....	4
2.7. Liječenje.....	5
2.8. Pregled specifičnih načina liječenja.....	5
2.8.1. Antivirusni lijekovi.....	6
2.8.2. Glukokortikoidi.....	6
2.8.3. Drugi imunomodulatori.....	6
2.8.4. Terapija antitijelima.....	7
3. Opći principi.....	8
3.1. Brzina razvoja cjepiva.....	8
3.2. Računanje učinkovitosti cjepiva.....	8

3.3. Antigenska meta.....	8
3.4. Platforme cjepiva.....	8
3.5. Mjesto primjene i imunološki odgovor.....	9
4. Pristup cijepljenju u RH.....	10
4.1. Dostupna cjepiva.....	10
4.2. Indikacije i izbor cjepiva.....	10
4.3. Doza i interval za imunokompetentne pojedince.....	10
4.4. Problemi s primjenom.....	11
4.5. Oprez kod posebnih kategorija ljudi.....	12
4.6. Savjetovanje pacijenata.....	14
4.7. Kontraindikacije i mjere opreza.....	14
5. Općeniti problemi učinkovitosti.....	17
5.1. Učinkovitost i sigurnost bivalentnih mRNA cjepiva.....	17
5.2. Popuštajuća učinkovitost prolaskom vremena i s pojavom novih sojeva.....	18
5.3. Probojne infekcije nakon cijepljenja.....	20
5.4. Utjecaj na rizik transmisije.....	20
5.5. Korelacija imunosti i zaštite.....	21
6. Specifični sigurnosni problemi.....	22
6.1. Tromboza s trombocitopenijom.....	22
6.2. Miokarditis.....	23

6.3. Guillain-Barreov sindrom.....	24
7. Imunogeničnost, učinkovitost i sigurnost cjepiva registriranih u RH.....	26
7.1. Cjepivo Comirnaty-Pfizer-BioNTech.....	26
7.2. Cjepivo Spikevax-Moderna.....	27
7.3. Cjepivo Johnson&Johnson/Janssen.....	28
7.4. Cjepivo Vaxzevria-AstraZeneca.....	28
8. Zaključak.....	30
9. Zahvale.....	31
10. Literatura.....	32
11. Životopis.....	51

Sažetak

Naslov rada: Sigurnost COVID-19 cjepiva registriranih u Republici Hrvatskoj

Autor: Matej Landeka

COVID-19 je respiratorna bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 pripada porodici RNA-pozitivnih virusa s omotačem. Početkom 2020. godine SARS-CoV-2 je uzrokovao globalnu pandemiju. Trećina zaraženih je asimptomatska. Većina zaraženih ima blage simptome bez pneumonije. Osobe s teškim oblikom bolesti imaju pneumoniju, dispneju, hipoksiju i saturaciju kisikom manju od 94%. Osobe starije životne dobi i osobe s komorbiditetima poput kroničnih bolesti pluća, tumora i imunodeficijencija su pod povišenim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti i smrtnog ishoda. Unatoč ubrzanom razvoju cjepiva, svako cjepivo je prošlo kroz standardne pretkliničke i kliničke faze razvoja. Cijepljenje je preporučeno svima starijima od 6 godina. U Republici Hrvatskoj su široko dostupna četiri cjepiva. Dva registrirana cjepiva pripadaju adenovirusnim vektorskim cjepivima. Ta cjepiva su Vaxzevria-AstraZeneca i Johnson&Johnson/Janssen. Druga dva registrirana cjepiva pripadaju mRNA cjepivima. Ta cjepiva su Comirnaty-Pfizer-BioNTech i Spikevax-Moderna. Sva cjepiva su pokazala visoku učinkovitost protiv teškog oblika bolesti i smrtnog ishoda. Uobičajene su lokalne i sistemske nuspojave nakon cijepljenja poput povišene tjelesne temperature, groznice, mijalgije, glavobolje i reakcije na mjestu primjene. Te nuspojave ne sprječavaju osobe u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Teže nuspojave poput tromboze s trombocitopenijom, miokarditisa i Guillain-Barreovog sindroma su rijetke. Istraživanja su pokazala da je rizik od infekcije viši nego rizik od nuspojava.

Ključne riječi: SARS-CoV-2, COVID-19, cjepivo, učinkovitost, nuspojave

Summary

Title: Safety of COVID-19 Vaccines Approved in Republic of Croatia

Author: Matej Landeka

COVID-19 is a respiratory disease caused by the SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 belongs to the family of RNA-positive enveloped viruses. In early 2020, SARS-CoV-2 caused a global pandemic. A third of those infected are asymptomatic. Most of those infected have mild symptoms without pneumonia. People with a severe form of the disease have pneumonia, dyspnea, hypoxia and oxygen saturation levels less than 94%. Older people and people with comorbidities such as chronic lung diseases, tumors and immunodeficiency are at increased risk of developing a severe form of the disease and death. Despite the rapid development of vaccines, each vaccine has gone through the standard preclinical and clinical stages of development. Vaccination is recommended for everyone older than 6 years of age. Four vaccines are widely available in the Republic of Croatia. Two registered vaccines belong to adenovirus vector vaccines. Those vaccines are Vaxzevria-AstraZeneca and Johnson&Johnson/Janssen. The other two registered vaccines belong to mRNA vaccines. Those vaccines are Comirnaty-Pfizer-BioNTech and Spikevax-Moderna. All vaccines have shown high effectiveness against the severe form of the disease and the fatal outcome. Common local and systemic side effects after vaccination are fever, chills, myalgia, headache and reactions at the site of administration. These side effects don't prevent people from performing daily activities. More severe side effects such as thrombosis with thrombocytopenia, myocarditis and Guillain-Barre syndrome are rare. Trials have shown that the risk of infection is higher than the risk of side effects.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, vaccine, effectiveness, side effects

1. Uvod

U radu će biti obrađena tema sigurnosti COVID-19 cjepiva registriranih u RH. U drugom poglavlju će biti riječi općenito o SARS-CoV-2; u trećem poglavlju o općim principima; u četvrom poglavlju o pristupu cijepljenju u RH; u petom poglavlju o općenitim problemima učinkovitosti cjepiva; u šestom poglavlju o specifičnim sigurnosim problemima cjepiva; u sedmom poglavlju o imunogeničnosti, učinkovitosti i sigurnosti cjepiva registriranih u RH.

2. Koronavirus

SARS-CoV-2 je uzrokovao pandemiju nakon što se počeo širiti iz grada Wuhan u Kini. SARS-CoV-2 je uzročnik respiratorne bolesti naziva COVID-19. SARS-CoV-2 pripada porodici RNA-pozitivnih virusa s omotačem. Virusna RNA se sastoji od 30000 nukleotida koji kodiraju 4 strukturalna proteina i veliki poliprotein koji se rastavlja u 16 nestrukturalnih proteina u zaraženim stanicama. 4 strukturalna proteina su S (spike), E (envelope), M (membrane) i N (nukleokapsida).

2.1. Epidemiologija

Virus je otkriven u čovjeka krajem 2019. godine u Wuhanu. Ubrzo se počeo širiti ostatkom Kine, a zatim i svijeta. 30. siječnja 2020. godine WHO je proglasio epidemiju koronavirusa PHEIC zbog brzine širenja epidemije i velikog broja nepoznanica u vezi s njom. 11. ožujka 2020. godine WHO je proglasio globalnu pandemiju zbog koronavirusa. (1) Prema podacima WHO-a do 24. svibnja 2023. godine potvrđeno je 766.895.075 slučajeva zaraze i 6.935.889 smrtnih slučajeva diljem svijeta. (2) Procijenjeni R0 za koronavirus je između 5 i 6. Vjeruje se da je glavni način prijenosa koronavirusa respiratornim kapljicama s osobe na drugu osobu koja se nalazi u blizini. Kapljice moraju ostvariti kontakt s mukoznim membranama kako bi došlo do zaraze. Moguć je i zračni prijenos malenim česticama s osobe na drugu osobu koja se nalazi u blizini, dok daljinski prijenos nije vjerojatan. Smatra se mogućim prijenos virusa kontaktom s kontaminiranim površinama te se stoga preporuča redovito pranje ruku.

Starija životna dob je najveći rizični faktor za teški oblik bolesti. Postojeće zdravstvene i socijalne razlike predstavljaju povećan rizik od bolesti ili smrti za neke skupine ljudi. Neke od tih skupina su osobe s poteškoćama i etničke manjine. Muški spol je povezan s većim rizikom od teškog oblika bolesti. Većina umrlih je imala postojeće

komorbiditete. Rizik od teškog oblika bolesti raste proporcionalno s BMI-jem. Trudnice imaju povećan rizik od teškog oblika bolesti. Ostala medicinska stanja koja predstavljaju teški rizik od bolesti su: kronične bolesti pluća (KOPB, astma, cistična fibroza), tumori, imunodeficijencije (primarne i sekundarne), anemije (talasemije, anemije srpastih stanica), cerebrovaskularne bolesti (cerebrovaskularni inzult), kognitivni poremećaji i druga neurološka stanja, bolesti srca (arterijska hipertenzija, zatajenje srca, kardiomiopatije), autoimune i reumatološke bolesti, diabetes melitus, kronične jetrene bolesti (ciroza) i genetske bolesti (Downov sindrom). MIS-C kod djece je povezan s COVID-19. Znakovi MIS-C-a su povišena temperatura, povišeni cirkulirajući upalni markeri i simptomi vezani uz mnoge organske sustave.

2.2. Mjere prevencije

U samim počecima pandemije javnozdravstvene metode prevencije širenja bolesti su bile ograničene na nefarmakološke intervencije. Neke od tih intervencija su socijalno distanciranje, socijalna izolacija, karantena, ograničena putovanja i rad od kuće. Prije ulaska u zdravstvene ustanove pacijenti su prolazili trijažu prilikom koje je provjeravana prisutnost simptoma tipičnih za COVID-19. Unutar zdravstvenih ustanova bilo je obavezno nošenje maski.

2.3. Klinička slika

Trećina zaraženih SARS-CoV-2 virusom je asimptomatska, ali mogu širiti virus drugima. Većina zaraženih ima blage simptome bez pneumonije. Težak oblik bolesti uključuje pneumoniju, dispneju, hipoksiju i saturaciju kisikom manju od 94%. Kod teškog oblika bolesti može doći do zatajenja pluća (koje zahtjeva mehaničku ventilaciju), multiorgansko zatajenje i šok. Navedeni simptomi moraju biti zbrinuti na odjelima intenzivne njege.

2.4. Dijagnostika

Specifična dijagnoza SARS-CoV-2 infekcije temelji se na metodi testiranja sekreta respiratornog trakta amplifikacijom nukleinskih kiselina. Najčešće se koristi bris nazofarinksa. Također, odobreno je testiranje sline potencijalno zaraženih. Kod teškog oblika bolesti tipični su laboratorijski nalazi limfopenije i trombocitopenije; povišeni upalni markeri (IL-6, TNF- α , feritin, CRP); povišeni jetreni enzimi i LDH; povišeni markeri bubrežnog oštećenja; povišeni D-dimeri i PV; i povišeni troponin i CPK. Nalazi RTG kod zaraženih SARS-CoV-2 virusom mogu pokazati konsolidaciju i uzorak "mliječnog stakla" koji se nalaze obostrano. Međutim, nalaz rendgena može biti i normalan. Nalazi CT-a kod zaraženih SARS-CoV-2 virusom pokazuju uzorak "mliječnog stakla" s/bez konsolidacije, zadebljanja pleure i interlobularnih septi i zračne bronhograme. Takvi nalazi mogu biti tumačeni kao tipični, neodređeni i atipični.

2.5. Klinički tijek

Simptomi bolesti se pojave najčešće 4 do 5 dana nakon zaraze. Ti simptomi uključuju kašalj, povišenu temperaturu, mijalgiju, glavobolju, dispneju, grlobolju i gastrointestinalne simptome (mučninu, povraćanje, proljev). Disgeusija i anosmija se pojave kod značajnog broja bolesnih ljudi. Kod starijih pacijenata je često pogoršanje općeg zdravstvenog stanja.

2.6. Komplikacije

Najčešća komplikacija kod pacijenata s teškim oblikom bolesti je ARDS koji zahtjeva terapiju kisikom i mehaničku ventilaciju. Moguće su tromboembolijske komplikacije kod teškog oblika bolesti. Najčešće tromboembolijske komplikacije su PE i DVT. Komplikacije vezane uz srce uključuju zatajenje srca, aritmije i kardiovaskularne sindrome. Moguća je pojava encefalopatije i delirij kod kritično bolesnih pacijenata.

2.7. Liječenje

Liječenje COVID-19 je usmjereno na tešku respiratornu bolest i ostale sistemske manifestacije. Preporuča se farmakološka profilaksa zbog rizika nastanka tromboembolijskih komplikacija. Acetaminofen je lijek izbora za snižavanje povišene temperature. Vrijeme oporavka od COVID-19 ovisi o nekoliko faktora, od kojih vrijedi istaknuti težinu bolesti, postojeće komorbiditete i dob. Ozdravljenje nastupa kroz 2 tjedna kod 80% oboljelih od lakšeg oblika bolesti. Pacijenti s težim oblikom bolesti trebaju više vremena za oporavak (u nekim slučajevima i nekoliko mjeseci).

2.8. Pregled specifičnih načina liječenja

Najčešće po mehanizmu djelovanja istraživane grupe lijekova su antivirusni lijekovi (inhibitori i monoklonalna ili poliklonalna antitijela) i imunomodulatori. Antivirusni lijekovi imaju najveći potencijal promijeniti klinički tijek u početku bolesti. Svoj učinak duguju mogućnosti smanjenja vršnog titra virusa, parametra za koji se pretpostavlja da je povezan s težinom bolesti. U kasnijem tijeku bolesti patogenezu više ovisi o upali tkiva i sistemskom odgovoru na upalu nego o virusnom citopatskom učinku pa su protuupalni lijekovi korisniji od antivirusnih. Klinička istraživanja su pokazala da su najučinkovitiji lijekovi glukokortikoid deksametazon, antivirusni lijek remdesivir, monoklonalna antitijela protiv IL-6 receptora tocilizumab i SARS-CoV-2 specifična humana monoklonalna antitijela. (1) Do svibnja 2023. godine EMA je za liječenje odobrila anakinru, ritonavir i remdesivir kao i monoklonalna antitijela tixagevimab/cilgavimab, regdanvimab, tocilizumab, casirivimab/imdevimab i sotrovimab. (3) Također, EMA je odobrila cjepiva Comirnaty (BioNTech i Pfizer), COVID-19 Vaccine Valneva, Nuvaxovid (Novavax), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Jcovden (Janssen), VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur) i Bimervax

(HIPRA Human Health S.L.U.). (4) U Hrvatskoj se koriste cjepiva Comirnaty (BioNTech i Pfizer), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) i Jcovden (Janssen). (5)

2.8.1. Antivirusni lijekovi

Remdesivir je inhibitor enzima poznat po in vitro inhibitornoj aktivnosti enzima RNA polimeraza SARS-CoV-1 i MERS-CoV virusa. Lijek je odobren za intravenoznu primjenu kod oboljelih starijih od 12 godina neovisno o težini bolesti. Učinkovitost bi mogla biti najveća kod onih s blagom do umjereno teškom bolesti kojima treba niskoprotlačni kisik. FDA je izdala hitno odobrenje za inhibitor Janus kinaze baricitinib koji se koristi u kombinaciji s remdesivirom kod pacijenata na terapiji kisikom i na mehaničkoj ventilaciji. Inhibitori Janus kinaze su poznata terapija za RA zbog svog imunomodulacijskog učinka. Imunomodulacijski učinak vjerojatno smanjuje upalu tijekom COVID-19.

2.8.2. Glukokortikoidi

Sistemska terapija glukokortikoidima (deksametazon, prednizon, metilprednizon i hidrokortizon) smanjuje upalu tijekom teškog oblika bolesti. Takav učinak može povoljno utjecati na smrtnost i potrebu za mehaničkom ventilacijom. Zbog nuspojava glukokortikoida poput hiperglikemije i rizika od koinfekcije treba pratiti pacijente koji primaju tu terapiju.

2.8.3. Drugi imunomodulatori

Nekoliko studija je povezalopovišene razine D-dimera, feritina, CRP-a i IL-6 u krvi s teškim oblikom bolesti. Istraživanja su pokazala najveću učinkovitost tocilizumaba. Mnogi stručnjaci preporučuju dodavanje inhibitora IL-6 tocilizumaba deksametazonu u terapiju onih s teškim ili progresivnim COVID-19.

2.8.4. Terapija antitijelima

Humana monoklonalna antitijela su rekombinantni proteini proizvedeni u laboratoriju temeljeni na genima koji kodiraju antitijela dobivene iz jedne SARS-Cov-2-specifične B stanice izolirane iz periferne krvi preboljelog. Kombinacija casirivimaba i imdevimaba svaka sadrži 2 antitijela koja se vežu za različite epitope na RBD-u proteina šiljka SARS-CoV-2 koji posreduje vezanje i spajanje virusa sa stanicom. Sotrovimab je pojedinačno humano monoklonalno antitijelo sa sličnim mehanizmom djelovanja. (1)

3. Opći principi

3.1. Brzina razvoja cjepiva

Unatoč ubrzanom razvoju cjepiva, svako cjepivo, koje je WHO stavio na listu za hitno korištenje, je prošlo kroz standardne pretkliničke i kliničke faze razvoja. Kriteriji sigurnosti su ostali strogi kao i za svako drugo cjepivo. Odbori za sigurnost podataka i praćenje koji su se sastojali od neovisnih stručnjaka za cjepiva i sponzora studija su procjenjivali nuspojave prijavljene u svakoj fazi kliničkih studija i davali odobrenje za iduću fazu.

3.2. Računanje učinkovitosti cjepiva

Učinkovitost cjepiva izražena u postocima je smanjenje incidencije bolesti među osobama koje su primile cjepivo nasuprot osobama koje su primile kontrolu.

Učinkovitost se računa prema sljedećoj formuli:

$$[(\text{stopa napada u necijepljenih} - \text{stopa napada u cijepjenih}) / \text{stopa napada u necijepljenih}] \times 100.$$

3.3. Antigenska meta

Glavna antigenska meta cjepiva je površinski spike protein. Protein se veže za ACE-2 receptor na stanici domaćina i pokreće spajanje membrana. (6) Antitijela koja se vežu za RBD spike proteina sprječavaju vezanje za stanicu domaćina i tako neutraliziraju virus. (7)

3.4. Platforme cjepiva

Cjepiva se razvijaju koristeći nekoliko različitih platformi. (7) Jedna od tih je tradicionalan pristup, primjerice inaktivirani virus ili živi atenuirani virus. Drugi pristupi

koriste novije platforme, primjerice rekombinantne proteine i vektore. Neke platforme, primjerice RNA i DNA cjepiva, nisu nikada do sada korištene.

3.5. Mjesto primjene i imunološki odgovor

Cjepiva su pokazala da izazivaju dovoljan neutralizirajući odgovor u zaštiti protiv virusa. Mjesto primjene cjepiva može utjecati na prirodu imunološkog odgovora. Respiratorne infekcije izazivaju mukozni i sistemski imunološki odgovor. Većina cjepiva protiv respiratornih virusa su primijenjena intramuskularno i primarno izazivaju sistemski imunološki odgovor. Nedostatak ovakvog imunološkog odgovora je smanjena zaštita gornje respiratorne mukoze nego što je to slučaj nakon prirodne zaraze.

4. Pristup cijepljenju u RH

4.1. Dostupna cjepiva

U RH su dostupna 4 cjepiva protiv COVID-19. 2 od 4 dostupna cjepiva su mRNA cjepiva. Oba mRNA cjepiva su u početku bila monovalentne formulacije (antigenska meta je temeljena na originalnom soju SARS-CoV-2), ali su prolaskom vremena postala bivalentna (antigenska meta je temeljena na originalnom soju SARS-CoV-2 i BA.4/BA.5 omikron podvarijanti). Dostupna mRNA cjepiva su Comirnaty-Pfizer-BioNTech i Spikevax-Moderna. 2 od 4 dostupna cjepiva su vektorska adenovirusna cjepiva. Dostupna adenovirusna cjepiva su Vaxzevria-AstraZeneca i Johnson&Johnson/Janssen.

4.2. Indikacije i izbor cjepiva

Cijepljenje se preporučuje za sve osobe starije od 6 godina. Cjepiva Vaxzevria-AstraZeneca i Johnson&Johnson/Janssen mogu primiti stariji od 18 godina. Cjepivo Comirnaty-Pfizer-BioNTech se ne preporučuje za djecu mlađu od 5 godina. Cjepivo Spikevax-Moderna mogu primiti stariji od 6 godina. (5) Cjepiva dostupna u RH su pokazala visoku učinkovitost u randomiziranim studijama značajno smanjujući rizik COVID-19, posebno teškog oblika bolesti. Također, pokazala su značajno smanjenje broja hospitalizacija i smrti povezanih s COVID-19. Stopa hospitalizacija i smrti je viša među necijepljenim pojedincima u usporedbi s cijepljenim. (8–15) Cijepljenje je povezano s nižim stopama smrti nepovezanim s COVID-19, potvrđujući tezu da cjepivo nije povezano s rizikom smrti. (16)

4.3. Doza i interval za imunokompetentne pojedince

Preporučeni minimalni razmaci između doza za primarno cijepljenje ovise o vrsti cjepiva. Za cjepivo Comirnaty-Pfizer-BioNTech je razmak minimalno 3 tjedna. Za

cjepivo Spikevax-Moderna je razmak minimalno 4 tjedna. Za cjepivo Vaxzevria-AstraZeneca je razmak minimalno 4, a maksimalno 12 tjedana. Za docjepljivanje su dostupna prilagođena cjepiva Spikevax-Moderna i Comirnaty-Pfizer-BioNTech od rujna 2022. godine. Ta cjepiva su bivalentna jer sadrže informaciju za proizvodnju spike proteina wuhanskog soja i jedne od omikron podvarijanti virusa. Navedena cjepiva (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.1 i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) su odobrena za docjepljivanje osoba starijih od 12 godina. EMA i ECDC su izdali zajedničko priopćenje 6. rujna 2022. godine koje sadrži preporuku za docjepljivanje prilagođenim cjepivom. Također je napomenuto da postojeća monovalentna cjepiva temeljena na wuhanskom soju virusa i dalje pružaju visoku razinu zaštite od teškog oblika COVID-19. Ljudima se preporučuje docjepljivanje najmanje 2 mjeseca nakon primarnog cijepljenja s cjepivom Johnson&Johnson/Janssen. Osobe koje su se primarno cijepile cjepivom koje se prima u dvije doze, docjepljuju se najmanje tri mjeseca nakon primarnog cijepljenja. CHMP pri EMA-i preporučio je prema potrebi primjenu docjepne doze cjepiva Comirnaty-Pfizer-BioNTech u osoba starijih od 12 godina. Drugo docjepljivanje se preporučuje osobama starijima od 60 godina te osobama mlađima od 60 godina koje imaju povišeni rizik za razvoj teškog oblika bolesti. Povišeni rizik za razvoj teškog oblika bolesti imaju osobe s umjerenom ili teškom imunosupresijom, teškim bolestima respiratornog sustava, teškim oblicima bolesti kardiovaskularnog sustava, endokrinim i metaboličkim bolestima. Drugo docjepljivanje se preporučuje navedenim osobama koje su se primarno cijepile s cjepivom Johnson&Johnson/Janssen i koje su se docijepile s cjepivom Johnson&Johnson/Janssen ili jednom dozom originalnog mRNA cjepiva.

4.4. Problemi s primjenom

Intramuskularna cjepiva se injiciraju u deltoid kod adolescenata i odraslih osoba. Pravilna tehnika injiciranja koja smanjuje rizik ozljede ramena uključuje injekciju pod kutem od 90° u središnji, najdeblji dio deltoida. Kad god je moguće, preporučuje se osigurati vremenski razmak između cijepljenja protiv COVID-19 i drugih cijepljenja, ali nema prepreke cijepiti se s nekim drugim cjepivom istovremeno s cjepivom protiv COVID-19. Osim ako ne postoji sumnja na infekciju, nema potrebe provoditi testiranje na COVID-19 nakon cijepljenja. Serološka testiranja nakon cijepljenja kako bi se provjerio imunološki odgovor nisu indicirana. Mnogi serološki testovi neće detektirati vrstu antitijela čija se proizvodnja potiče nakon cijepljenja. Neke nuspojave cijepljenja se preklapaju sa simptomima COVID-19. Sistemska reakcija poput povišene tjelesne temperature, groznice, umora i glavobolje se pojavi unutar prva dva dana nakon cijepljenja i nestaje kroz dva dana. Preporučuje se testiranje na COVID-19 ako dođe do pojave respiratornih simptoma ili sistemskih simptoma nekoliko dana nakon cijepljenja i ako traju nekoliko dana. (5)

4.5. Oprez kod posebnih kategorija ljudi

Osobama koje su preboljele infekciju SARS-CoV-2 virusom se preporučuje cijepljenje. Prethodno serološko testiranje nije potrebno. Osobe s nedavno potvrđenom infekcijom trebaju ozdraviti od akutne infekcije i potrebno je isticanje mjere izolacije prije primanja cjepiva. S obzirom na mali rizik od reinfekcije, preporučuje se cijepljenje 3 mjeseca nakon infekcije. Moguće iznimke za ubrzano cijepljenje uključuju visok rizik od teške infekcije, visoku stopu transmisije u općoj populaciji i cirkulirajuće varijante povezane s visokim rizikom reinfekcije. Osobe čija se infekcija zakomplicirala MIS-om trebaju individualni pristup kod odluke trebaju li se cijepiti. Potrebno je procijeniti rizik izlaganja, reinfekcije i teškog oblika bolesti s infekcijom nasuprot nesigurnosti cjepiva u takvih pojedinaca. Prema hipotezi da je MIS povezan s imunološkom disregulacijom

uzrokovanom SARS-CoV-2 infekcijom, ne zna se može li cjepivo protiv COVID-19 potaknuti sličan disregulirani odgovor. Koristi cijepljenja mogu nadvladati rizik među onima s povijesti MIS-a ako je došlo do kliničkog oporavka, ako je prošlo više od 90 dana, ako postoji povećan rizik od izlaganja SARS-CoV-2 i ako MIS nije povezan s cijepljenjem. (17) Cijepljenje je korisno kod mnogih koji su preboljeli infekciju SARS-CoV-2. Čini se da cijepljenje dodatno pojačava razine protutijela i odgovor posredovan stanicama kao i trajanje zaštite. (18–20) Cijepljenje je povezano s manjim rizikom iduće reinfekcije i hospitalizacije. (21–28) Također, cijepljenje je povezano s nižim rizikom od probojne infekcije kad se usporede cijepljeni s preboljelom infekcijom i cijepljeni koji nisu preboljeli infekciju. (29,30) Cijepljenje je povezano s nižim rizikom od hospitalizacije kad se usporede cijepljeni s preboljelom infekcijom i cijepljeni koji nisu preboljeli infekciju. (31) Osobe koje su preboljele infekciju SARS-CoV-2 će vjerojatnije imati lokalne ili sistemske nuspojave, poput povišene tjelesne temperature, groznice, mijalgije i umora, nakon prve doze cijepljenja nego osobe koje nisu preboljele infekciju. (17,32,33) Cijepljenje nakon izlaganja virusu neće smanjiti rizik infekcije jer je prosječno vrijeme inkubacije SARS-CoV-2 duže od vremena potrebnog za stvaranje zaštitnog imunološkog odgovora nakon cijepljenja. Osobe koje su na imunosupresivnoj terapiji ili s imunokompromitirajućim bolestima su pod povećanim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti i njezinih komplikacija. Stoga im se preporučuje cijepljenje u slučaju da nemaju kontraindikaciju za cijepljenje. Kod takvih pojedinaca postoji mogućnost smanjenog imunološkog odgovora što znači da bi učinkovitost cjepiva mogla biti niža nego što je to slučaj kod imunokompetentnih osoba. Određene skupine imunokompromitiranih osoba će morati primiti dodatnu treću dozu cjepiva na preporuku specijalista koji tu osobu liječi. (5) Cijepljenje se preporučuje i trudnicama u bilo kojem stupnju trudnoće. Trudnicama i dojiljama se preporučuje cijepljenje mRNA

cjepivima. Cijepljenje ne povisuje rizik spontanog pobačaja, a smanjuje rizik od razvoja teškog oblika bolesti, a s time i mogućnost prijevremenog poroda i na taj način izravno čuva zdravlje fetusa. Cijepljenje ne utječe na plodnost. Antitijela trudnice koja se cijepila se prenose preko placente fetusu i pružaju mu određeni stupanj zaštite koja se nastavlja i u prvih nekoliko tjedana nakon porođaja. Antitijela cijepljene trudnice se preko mlijeka prenose novorođenčetu pružajući mu određeni stupanj zaštite. (34)

4.6. Savjetovanje pacijenata

Potrebno je informirati pacijente o čestim nuspojavama koji uključuju lokalne i sistemske reakcije poput boli na mjestu primjene cjepiva, ipsilateralnog povećanja aksilarnih limfnih čvorova, povišene tjelesne temperature, groznice, umora i glavobolje. Lokalne i sistemske nuspojave mogu biti rezultat većeg imunološkog odgovora. Neka istraživanja su pokazala da primatelji koji prijave prethodno navedene simptome imaju veće razine antitijela nakon cijepjenja od onih koji nemaju navedene simptome. (35,36) Vrijedi istaknuti da sve imunokompetentne osobe razviju dovoljno visoke razine protutijela bez obzira na to jesu li se pojavile nuspojave. Iako se mogu uzeti analgetici i antipiretici ako dođe do pojave nuspojava, ne preporuča se profilaktička upotreba ovih lijekova prije cijepjenja zbog neizvjesnog imunološkog odgovora na cijepjenje. (17) Ne preporuča se uzimanje aspirina osobama mlađima od 18 godina zbog rizika od razvoja Reyevog sindroma. Praćenje u trajanju od 15 minuta nakon cijepjenja osoba koje su prethodno imale sinkopu ili su u povećanom riziku od nastanka sinkope može smanjiti rizik od ozljeda vezanih uz sinkopu. Jako rijetke nuspojave uključuju anafilaksiju i miokarditis. Netipične kožne reakcije nakon cijepjenja su također prijavljene.

4.7. Kontraindikacije i mjere opreza

Teška alergijska reakcija na prethodnu dozu cjepiva protiv COVID-19 ili na sastojak cjepiva ili dokazana alergija na sastojak cjepiva su kontraindikacija za cijepljenje protiv COVID-19. (17) mRNA cjepiva (Comirnaty-Pfizer-BioNTech i Spikevax-Moderna) sadrže polietilen-glikol. Potrebne su mjere opreza za cijepljenje protiv COVID-19 ako je došlo do alergijske reakcije na ranija cijepljenja koja ne uključuju cjepivo protiv COVID-19. Osobe s takvom alergijskom reakcijom mogu primiti cjepivo protiv COVID-19, ali ih je potrebno duže nadzirati. Zbog prethodne lakše alergijske reakcije na cjepivo protiv COVID-19 poput osipa i angioedema koji nije utjecao na zračne puteve potrebno je koristiti mjere opreza kod korištenja iduće doze istog cjepiva. Zbog kontraindikacije vezane uz alergije na jednu vrstu cjepiva potrebno je koristiti mjere opreza kod korištenja druge vrste cjepiva zbog moguće križne preosjetljivosti. Alergološko savjetovanje može pomoći u procjeni mogućih alergijskih reakcija na cjepivo ili njegove sastojke kao i procijeniti rizik kod budućih cijepljenja protiv COVID-19. Mnoge osobe, kojima je dokazano da prethodna reakcija na cjepivo nije bila posredovana IgE antitijelima, su primile iduću dozu cjepiva bez popratne alergijske reakcije. Potrebne su mjere opreza kod osoba s poviješću miokarditisa ili perikarditisa nakon cijepljenja protiv COVID-19, MIS-C-a i GBS-a. Mjere opreza su potrebne i prilikom bilo kojeg cijepljenja u rijetkim životnougrožavajućim stanjima poput TTP-a i SCLS-a (čija su pogoršanja prijavljena nakon cijepljenja protiv COVID-19). (37,38) Potrebno je nadziranje svih osoba nakon cijepljenja zbog mogućih reakcija na cjepivo. 30-minutno praćenje je indicirano kod kontraindikacija vezanih uz alergije na različita cjepiva protiv COVID-19, lakših alergijskih reakcija unutar 4 sata nakon prethodne doze cjepiva i povijesti anafilaktičke reakcije nakon ostalih cjepiva i injektibilnih terapija. Cijepljenje treba biti izvršeno u okruženju gdje se mogu liječiti alergijske reakcije. Kako bi se poboljšala procjena sigurnosti cjepiva, proizvođači su dužni prijaviti greške kod

primjene cjepiva, teške nuspojave vezane uz cijepljenje, slučajeve MIS-a i slučajeve COVID-19 koji završe s hospitalizacijom ili smrti.

5. Općeniti problemi učinkovitosti

5.1. Učinkovitost i sigurnost bivalentnih mRNA cjepiva

Neke države su počele koristiti bivalentna cjepiva protiv COVID-19 kako bi se borila sa smanjenjem učinkovitosti prolaskom vremena i pojavom novih sojeva virusa koji izbjegavaju imunološki odgovor. Imunološki odgovor originalnih cjepiva je usmjeren protiv spike proteina pa je kod bivalentnih cjepiva došlo do njihove prilagodbe. Ona su sada usmjerena na spike protein originalnog soja virusa i omikron soja. Istraživanja pokazuju skromnu do umjerenu zaštitu protiv infekcije ovisno o vremenu zadnje doze cjepiva. U SAD-u je provedena studija u kojoj je sudjelovalo preko 250000 pozitivno testiranih osoba sa simptomima bolesti, a koje su primile 2 do 4 doze monovalentnih cjepiva. Procjenjena je učinkovitost dodatne doze bivalentnog cjepiva 28-31% među onima koji su primili zadnju dozu monovalentnog cjepiva 2 do 3 mjeseca ranije i 43-56% među onima koji su primili zadnju dozu monovalentnog cjepiva prije više od 8 mjeseci. Druga studija je provedena među osobama starijima od 65 godina koje su primile 2-4 doze monovalentnih mRNA cjepiva minimalno 2 mjeseca prije bivalentne doze cjepiva. Učinkovitost protiv hospitalizacije bivalentnih cjepiva u toj studiji je bila 73% u usporedbi s onima koji nisu primili dodatnu dozu bivalentnog cjepiva. (39–44) Rezultati istraživanja koji pokazuju visoku učinkovitost kako primarnih tako i docjernih doza cjepiva također podupiru upotrebu bivalentnih cjepiva. (45–66) Upotreba bivalentnih cjepiva umjesto monovalentnih se može usporediti s upotrebom cjepiva protiv sezonske gripe. Nova cjepiva se proizvode svake godine kako bi se antigenska meta prilagodila cirkulirajućem soju virusa. Cjepiva su također dostupna unaprijed zahvaljujući golemom iskustvu s prijašnjim sojevima. Bivalentna cjepiva su barem jednako učinkovita kao i monovalentna. Bivalentna cjepiva su jednako sigurna kao i monovalentna kod djece i odraslih. (67,68) Lokalne reakcije na mjestu primjene,

glavobolja, mijaglija i vrućica su najčešće nuspojave. Navedene nuspojave su kratkotrajne i u 10-20% osoba sprječavaju normalne životne aktivnosti.

5.2. Popuštajuća učinkovitost prolaskom vremena i s pojavom novih sojeva

Inicijalna klinička ispitivanja su prijavila izuzetno visoku učinkovitost cjepiva u sprječavanju laboratorijski potvrđene simptomatske infekcije. Međutim, učinkovitost cjepiva se smanjila zbog slabljenja imuniteta i izbjegavanja imunološkog odgovora određenih sojeva SARS-CoV-2 virusa. Iako se učinkovitost cjepiva u sprječavanju teškog oblika bolesti smanjila prolaskom vremena i pojavom omikron soja virusa, cjepiva i dalje pružaju dobre razine zaštite protiv teškog oblika bolesti. Stope hospitalizacije i smrti povezane s COVID-19 su konstantno više kod necijepljenih nego cijepljenih osoba. (15) Smanjenje promatrane učinkovitosti cjepiva protiv teškog oblika bolesti se može povezati s cjelokupnim smanjenjem rizika od teškog oblika bolesti zbog veće prevalencije prethodne infekcije (koja također pruža zaštitu protiv teške infekcije) kao i pojave novih sojeva virusa koji su povezani s lakšim oblikom bolesti. Svrha bivalentnih cjepiva i ponavljanog cijepjenja određenih grupa u populaciji je borba protiv smanjenja učinkovitosti cjepiva prolaskom vremena i jačanje imunološkog odgovora u kontekstu evolucije virusa. Mnoge opažajne studije su pokazale da zaštita cjepiva od infekcije popušta s vremenom (nakon primarnog cijepjenja i docjepne doze kao i kod monovalentnih i bivalentnih cjepiva) kod djece i odraslih. (69–80) Zaštita od hospitalizacije i smrti isto djelomično popušta, ali manje nego zaštita od infekcije. (81–89) Provedena je studija u Sjevernoj Karolini koja je uključivala preko 1000000 odraslih osoba. 7 mjeseci nakon primarnog cijepjenja mRNA cjepivom, učinkovitost cjepiva je bila 54-70% protiv infekcije, 86-90% protiv hospitalizacije i 90-93% protiv smrti. Nakon 12 mjeseci, učinkovitost cjepiva je bila 38-47% protiv infekcije, 60-65% protiv hospitalizacije i 70-75% protiv smrti. Učinkovitost docjepne doze mRNA cjepiva

u usporedbi s primarnim cjepivom je dosegla vrhunac nakon mjesec dana, a počela s popuštanjem tijekom 4 do 6 mjeseci. Docjepna doza je pokazala veću zaštitu od hospitalizacije i smrti. (86) Tijekom trajanja pandemije je došlo do pojave novih sojeva koji imaju mogućnost izbjegavanja imunološkog odgovora. Cjepiva su učinkovita u sprječavanju teškog oblika bolesti koje uzrokuje omikron soj za razliku od sprječavanja infekcije. Opažajne studije stalno pokazuju smanjenu učinkovitost protiv simptomatske infekcije omikron sojem u usporedbi s drugim sojevima. Također, učinkovitost popušta prolaskom vremena. Učinkovitost protiv teškog oblika bolesti je ostala relativno visoka, pogotovo kod osoba koje su primile docjepnu dozu cjepiva. Međutim, učinkovitost protiv teškog oblika bolesti je niža kod omikron soja nego kod drugih sojeva i popušta s vremenom. U opažajnoj studiji u SAD-u, učinkovitost cjepiva protiv hospitalizacije unutar 5 mjeseci od primanja docjepne doze mRNA cjepiva je bila 79% tijekom dominacije BA.1/BA.2 podvarijante virusa i 60% tijekom dominacije BA.4/BA.5 podvarijante virusa. Učinkovitost cjepiva je pala na 41% i 29% nakon više od 5 mjeseci. (90–99) Neutralizirajuća aktivnost seruma kod cijepljenih osoba je smanjena protiv omikron soja u usporedbi s wuhanskim i delta sojevima virusa. Većina osoba koja nije bila inficirana, a primila je primarne doze cijepljenja nema detektabilnu neutralizirajuću aktivnost seruma protiv omikron soja. (100–110) Međutim, prethodno inficirane osobe koje su primile primarne doze cjepiva i osobe koje su primile docjepnu dozu cjepiva su zadržale dovoljne neutralizirajuće titre protiv omikron podvarijanti BA.1/BA.2. Neutralizirajući titri su kod tih osoba obično niži protiv omikron podvarijanti BA.4/BA.5, ali i dalje iznad osnovne linije. (111–114) Razlika između manjka neutralizirajuće aktivnosti protiv omikron soja u serumu cijepljenih osoba i zadržavanja zaštite protiv teškog oblika bolesti s cijepljenjem može biti djelom zbog činjenice da neutralizirajuća

aktivnost nije jedina mjera zaštite postignuta cijepljenjem. Stanična imunost postignuta cijepljenjem ili infekcijom se čini golema protiv omikron soja. (115–118)

5.3. Probojne infekcije nakon cijepljenja

Rizik od probojnih infekcija je veći s određenim sojevima virusa poput delta i omikron soja. Rizik od teške probojne infekcije s omikron sojem, posebno kod onih koji su primili docjepnu dozu cjepiva, ostaje nizak. Probojna infekcija nakon cijepljenja ima daleko manju mogućnost izazvati teški oblik bolesti nego infekcija u necijepljenih osoba. (119–122) U SAD-u je provedena studija u kojoj je sudjelovalo preko 1000000 cijepljenih ljudi. Stopa teškog oblika bolesti od probojne infekcije je bila 1.5/10000, a stopa smrti 0.3/10000. Rizični faktori za loš ishod su slični onima kod necijepljenih osoba poput starije životne dobi i višestrukih komorbiditeta. (123,124) Druga opažajna istraživanja su pokazala da su probojne infekcije vezane uz manji broj simptoma, kraće trajanje simptoma, manju stopu dugotrajnog COVID-19 i veću mogućnost asimptomatske infekcije u usporedbi s infekcijom kod necijepljenih osoba. (125–128)

5.4. Utjecaj na rizik transmisije

Masovno cijepljenje populacije smanjuje rizik transmisije virusa budući da cijepljene osobe imaju manju mogućnost infekcije. Podaci prikupljeni prije pojave omikron soja su pokazali da osobe koje su razvile infekciju unatoč cijepljenju imaju manju mogućnost prenijeti virus drugima. (129–134) Cijepljenje bi također moglo smanjiti mogućnost transmisije omikron soja. U SAD-u je provedena studija u zatvorskom sustavu za vrijeme dominacije BA.1 i BA.2 podvarijanti virusa. Stopa prijenosa virusa na sustanara u ćeliji je bila 30%. Rizik transmisije cijepljenih osoba je uspoređen s osobama koje se nisu cijepile i nisu bile prethodno inficirane. Rizik transmisije je bio 22% niži u onih cijepljenih bez prethodne infekcije i 40% niži u cijepljenih koji su

prethodno bili inficirani. Rizik transmisije kod cijepljenih osoba je bio niži nakon docjepne doze cjepiva nego nakon samo primarnog cijepljenja. Prethodna infekcija je bila povezana s manjim rizikom transmisije. (135)

5.5. Korelacija imunosti i zaštite

Razine vezajućih i neutralizirajućih protutijela protiv spike proteina i njegovog RBD su primarni imunološki prediktori zaštite protiv simptomatske infekcije. Povećane razine su povezane s većom učinkovitosti cjepiva. (136,137)

6. Specifični sigurnosni problemi

Cjepiva protiv COVID-19 su izuzetno sigurna. Primarna zabrinutost oko sigurnosti su vrlo rijedak rizik pojave miokarditisa nakon upotrebe mRNA cjepiva i vrlo rijedak rizik pojave tromboze s trombocitopenijom i GBS-a nakon upotrebe adenovirusnih vektorskih cjepiva. Iako je prijavljeno mnoštvo nuspojava nakon cijepljenja, nije dokazana povezanost nijednog drugog ozbiljnog stanja s cijepljenjem nakon stotina milijuna utrošenih doza.

6.1. Tromboza s trombocitopenijom

Cjepiva Vaxzevria-AstraZeneca i Johnson&Johnson/Janssen su povezana s izuzetno niskim rizikom nastanka tromboze s trombocitopenijom. Mnogi od ovih slučajeva su povezani s autoantitijelima usmjerenima protiv antigena na PF4. Sličan mehanizam je pronađen kod pacijenata s autoimunim HIT-om. (138–141) Za ovo stanje stručnjaci koriste naziv TTS i VITT. U prijavljenim slučajevima, tromboza se pojavljivala na neobičnim mjestima, uključujući cerebralne venske sinuse i mezeteričke arterije i to na više mjesta istovremeno. (142–144) U SAD-u, rizik od nastanka sindroma nakon cijepljenja s cjepivom Johnson&Johnson/Janssen je procjenjen na 3.8 slučaja i 0.57 smrti na milijun doza cjepiva. (145) Regulatorna tijela u Europi i SAD-u su zaključila da koristi ovog cjepiva za pojedinca i opću populaciju, uključujući smanjenje teškog oblika bolesti i smrtnosti, premašuju rizik ovih rijetkih slučajeva. (146–148) Rizik od hospitalizacije i smrti zbog trombocitopenije ili tromboembolijskih komplikacija povezanih s infekcijom je viši nego s adenovirusnim cjepivima. (149) Primatelji cjepiva moraju biti svjesni mogućih nuspojava i potražiti medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova ili simptoma koji upućuju na trombocitopeniju (nove petehije i modrice) ili tromboembolijske komplikacije (kratkoća daha, bol u prsima, edem nogu, trajna jaka abdominalna bol, jaka glavobolja, jaka bol u leđima, novi fokalni neurološki simptomi i

napadaji. Nije dokazana čista uzročna povezanost cjepiva i tromboembolijskih poremećaja poput PE i DVT. (150,151)

6.2. Miokarditis

Miokarditis i perikarditis, većinom kod muških adolescenata i mlađih odraslih, su prijavljeni češće od očekivanog nakon primitka mRNA cjepiva Comirnaty-Pfizer-BioNTech i Spikevax-Moderna. Uzimajući u obzir rijetkost i blagu prirodu miokarditisa i perikarditisa, koristi cijepljenja premašuju blago povišen rizik. (152,153) Preporuča se odgoda iduće doze cjepiva za osobe koje razviju miokarditis i perikarditis nakon cijepljenja mRNA cjepivima. Također se preporuča da te osobe prime dodatnu dozu cjepiva (drugu dozu primarnog cijepljenja ili docjepnu dozu) nakon ozdravljenja ako postoji rizik od teškog oblika COVID-19. (17) Osobe s poviješću miokarditisa ili perikarditisa koji nije povezan s cijepljenjem protiv COVID-19 mogu primiti cjepivo. U analizi VAERS-a, sustava za pasivno praćenje u SAD-u kojem pacijenti i pružatelji mogu podnijeti prijave nuspojava cijepljenja, među više od 192000000 ljudi koji su primili mRNA cjepivo između prosinca 2020. i kolovoza 2021. godine, bilo je 1626 slučajeva koji odgovaraju definiciji miokarditisa nakon cijepljenja. Većina ovih slučajeva se dogodila nakon druge doze, medijalna dob osoba je bila 21 godina, a 82% zahvaćenih su činili muškarci. (154) Procjenjene stope miokarditisa iz VSD-a, sustava za aktivno praćenje u SAD-u, su bile nešto više nego u analizi VAERS-a. Zabilježeno je 320 slučajeva miokarditisa nakon 7 milijuna doza cjepiva. Mogući razlog ovog rezultata je činjenica da se sustav ne oslanja na pacijente i pružatelje koji ulažu poseban napor u prijavi slučajeva. (155) Rizik nastanka miokarditisa je veći nakon druge doze i s kraćim razmakom između doza. (156) Za sve dobne grupe, rizik miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja mRNA cjepivima je niži od rizika povezanog s infekcijom. (157) Među prijavljenim slučajevima, većina je bila blage

prirode. Miokarditis je nastupio u prvom tjednu nakon cijepljenja. Većina pacijenata koja se javila u bolnice su dobro reagirali na terapiju uz brzo povlačenje simptoma. (153,158–160) Klinička prezentacija je prikazana u retrospektivnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 139 adolescenata i mlađih odraslih (<21 godine) sa sumnjom na miokarditis povezan s cijepljenjem. Sumnja je temeljena na povišenim troponinima unutar 30 dana nakon cijepljenja uz nepostojanje druge dijagnoze. Svi sudionici su se žalili na bol u prsima. Simptomi su nastupili medijalno unutar 2 dana nakon cijepljenja, najčešće nakon druge doze cjepiva. EKG je bio abnormalan kod 70% osoba (ST elevacije ili abnormalnosti T vala), MR srca je bio abnormalan kod 77% osoba (kasno gadolinijско nakupljanje i miokardijalni edem), a sistolička funkcija na ehokardiogramu je bila normalna u 80% osoba. 19% osoba je liječeno u intenzivnim jedinicama, a samo 2 pacijenta su zahtijevala inotropsku ili vazopresorsku potporu. Medijalni ostanak u bolnici je bio 2 dana. Osobe sa smanjenom sistoličkom funkcijom su imale normalnu ejekciju frakciju na idućem pregledu. Potrebno je trajno praćenje tih osoba zbog mogućih posljedica. (161) Potrebno je obratiti pažnju na mogući miokarditis kod adolescenata i mlađih odraslih koji razviju bol u prsima, kratkoću daha ili palpitacije nakon cijepljenja mRNA cjepivima. Potrebno je razmotriti i druge uzroke miokarditisa, uključujući SARS-CoV-2 infekciju.

6.3. Guillain-Barreov sindrom

Adenovirusna vektorska cjepiva Vaxzevria-AstraZeneca i Johnson&Johnson/Janssen su povezana s pojavom GBS. FDA, CDC i europske regulatorne agencije su potvrdile da koristi cijepljenja premašuju rizike povezane s cijepljenjem. (162,163) Slučajevi GBS-a, uključujući rekurentne slučajeve, su prijavljeni i nakon infekcije SARS-CoV-2. (164,165) Opažajni podaci pokazuju da je rizik GBS-a nakon infekcije viši nego rizik

nakon cijepljenja. (166) Za osobe s poviješću GBS-a se preporučuje korištenje mRNA cjeviva.

7. Imunogeničnost, učinkovitost i sigurnost cjepiva registriranih u RH

7.1. Cjepivo Comirnaty-Pfizer-BioNTech

Ovo mRNA cjepivo je dostavljeno u lipidnoj nanočestici kako bi eksprimiralo cijelu dužinu spike proteina. Randomizirana istraživanja provedena na početku pandemije u djece i odraslih su pokazala da cjepivo značajno smanjuje rizik simptomatskog COVID-19 kao i teškog oblika bolesti u prvih nekoliko mjeseci nakon cijepjenja. Učinkovitost cjepiva je bila između 90% i 100%, ovisno o dobi, protiv simptomatskog COVID-19 nakon 2 mjeseca. (167–172) Opažajni podaci iz različitih država nakon početka upotrebe cjepiva su potvrdila rezultate randomiziranih istraživanja u djece i odraslih. Cjepivo je imalo približno 90% ili višu učinkovitost u sprječavanju hospitalizacije, primanju na odjel intenzivne njege i smrti među adolescentima i odraslima vezanih uz COVID-19. (8–11,14,57,173–183) Učinkovitost cjepiva popušta s prolaskom vremena i može biti smanjena u zaštiti protiv infekcije određenim sojevima virusa. Zaštita protiv teškog oblika bolesti ostaje značajna. Lokalne i sistemske nuspojave su relativno uobičajene, posebno nakon druge doze. Većina nuspojava je blage ili umjerene težine (ne sprječavaju svakodnevne aktivnosti) i ograničene su na prva dva dana nakon cijepjenja. (167,184,185) Reakcije na mjestu primjene (bol, crvenilo, otekline, pruritus) se pojave u 65% slučajeva. Umor, glavobolja i mijalgija se pojave u približno 40-50% slučajeva. Povišena tjelesna temperatura, groznica i bolovi u zglobovima se pojave u približno 20% slučajeva. (184) Stope su blago povišene među adolescentima dobi između 12 i 15 godina i blago snižene među djecom dobi između 5 i 11 godina. (169,170) Lokalne i sistemske reakcije su se rjeđe pojavljivale među osobama starijima od 65 godina, ali su i dalje bile relativno uobičajene. Najviše kod muških adolescenata i mlađih odraslih je prijavljena pojava miokarditisa i perikarditisa. Moguća je pojava anafilaksije i drugih alergijskih reakcija poput pruritusa, osipa, svrbeža u grlu i blagih

respiratornih simptoma. (186) Velika kohortna studija u Izraelu je pokazala jaku povezanost primitka cjepiva s miokarditisom, limfadenopatijom, apendicitisom i herpes zosterom. (187)

7.2. Cjepivo Spikevax-Moderna

Ovo mRNA cjepivo je dostavljeno u lipidnoj nanočestici kako bi eksprimiralo cijelu dužinu spike proteina. Randomizirana istraživanja provedena na početku pandemije u odraslih su pokazala da cjepivo značajno smanjuje rizik simptomatskog COVID-19 kao i teškog oblika bolesti u prvih nekoliko mjeseci nakon cijepljenja. Učinkovitost cjepiva je bila između 86% i 100%, ovisno o dobi, protiv simptomatskog COVID-19 nakon 2 mjeseca. (188–190) Opažajni podaci koji procjenjuju učinkovitost cjepiva su potvrdili rezultate randomiziranih istraživanja u odraslih. Cjepivo je povezano s približno 90% ili višom učinkovitošću u sprječavanju odlaska na hitne prijeme, hospitalizacije, primitku na odjel intenzivne njege i smrti. (8,14,181,183,191–193) Učinkovitost cjepiva popušta s prolaskom vremena i može biti smanjena u zaštiti protiv infekcije određenim sojevima virusa. Lokalne i sistemske nuspojave su relativno uobičajene, posebno nakon druge doze. Većina nuspojava je blage ili umjerene težine (ne sprječavaju svakodnevne aktivnosti) i ograničene su na prva dva dana nakon cijepljenja. (184,185,194) Reakcije na mjestu primjene (bol, crvenilo, oteklina, pruritus) se pojave u 75-80% slučajeva. Umor, glavobolja i mijalgija se pojave u približno 50-60% slučajeva. Povišena tjelesna temperatura, groznica i bolovi u zglobovima se pojave u približno 30-40% slučajeva. (184) Lokalne i sistemske reakcije su se rjeđe pojavljivale među osobama starijima od 65 godina, ali su i dalje bile relativno uobičajene. Najviše kod muških adolescenata i mlađih odraslih je prijavljena pojava miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja. Prijave su bile češće nego što je to bilo očekivano. Moguća je pojava anafilaksije.

(186,195) Ovo su jedine ozbiljne nuspojave koje su prepoznate u nadzoru nakon cijepljenja. (196)

7.3. Cjepivo Johnson&Johnson/Janssen

Cjepivo sadrži podjedinicu rekombinantnog proteina koja se sastoji od trimernog spike glikoproteina i potentnog adjuvanta Matrix-M1. Daje se u obliku jedne intramuskularne doze. Randomizirana istraživanja su pokazala značajno smanjenje rizika simptomatskog i teškog oblika COVID-19 u prvih nekoliko mjeseci nakon cijepljenja. (197,198) Procjena učinkovitosti nakon medijalno 4 mjeseca nakon cijepljenja s jednom dozom cjepiva je pokazala 56.3% učinkovitosti protiv barem umjerenog oblika bolesti i 74.6% protiv teškog oblika bolesti. (198) Opažajni podaci potvrđuju rezultate randomiziranih istraživanja. Jedna doza cjepiva je pokazala učinkovitost između 67% i 75% protiv hitnog zbrinjavanja i hospitalizacije i 83% protiv smrti vezanih uz COVID-19. (8,199,200) Uz uobičajene lokalne i sistemske nuspojave poput reakcije na mjestu primjene, umora, boli, glavobolje, anksiozne reakcije, cjepivo je povezano sa specifičnim sindromom tromboze s trombocitopenijom i GBS-om. (201,202)

7.4. Cjepivo Vaxzevria-AstraZeneca

Ovo cjepivo je temeljeno na replikacijski nesposobnom čimpanzinom adenovirusnom vektoru koji eksplicira spike protein. Daje se u obliku 2 intramuskularne doze s razmakom od 8 do 12 tjedana. (203) Randomizirana istraživanja u odraslih pokazuju značajno smanjenje rizika od simptomatskog oblika bolesti u prvih nekoliko mjeseci nakon cijepljenja. (204–206) U velikim placebo-kontroliranim istraživanjima, učinkovitost cjepiva nakon primarnog cijepljenja u 2 doze je bila 70% do 76% nakon medijalno 2 mjeseca ili 14 dana nakon primanja druge doze. (204,205) Opažajni podaci iz različitih država nakon početka upotrebe cjepiva su potvrdila rezultate

istraživanja. (10,207) Uz uobičajene lokalne i sistemske nuspojave, cjepivo je povezano s izuzetno niskim rizikom trombotskih događaja povezanih s trombocitopenijom. (208)

8. Zaključak

U RH su registrirana mRNA cjepiva i adenovirusna vektorska cjepiva protiv COVID-19. Dostupna mRNA cjepiva su Comirnaty-Pfizer-BioNTech i Spikevax-Moderna, a dostupna adenovirusna cjepiva su Vaxzevria-AstraZeneca i Johnson&Johnson/Janssen. Cjepiva pokazuju visoku učinkovitost u zaštiti protiv hospitalizacije i smrti. Uobičajene su lokalne i sistemske nuspojave nakon cijepljenja poput povišene tjelesne temperature, groznice, mijalgije, glavobolje i reakcije na mjestu primjene koje ne ograničavaju osobe u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Moguće teške nuspojave poput tromboze s trombocitopenijom, miokarditisa i Guillain-Barre sindroma su rijetke, a rizik od infekcije premašuje rizik od teških nuspojava nakon cijepljenja.

9. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Robertu Likiću, dr.med, na pomoći, vremenu i savjetima tijekom izrade ovoga diplomskog rada.

Svim učiteljima, nastavnicima i profesorima zahvaljujem na prenesnom znanju i strpljenju tijekom čitavog školovanja.

Mojim prijateljima i kolegama zahvaljujem na svim savjetima, podršci, druženju i uspomenama.

Svojoj obitelji zahvaljujem na iskazanoj ljubavi i podršci.

Na kraju, najveća zahvala ide mojim roditeljima, majci Mirti i ocu Tihomiru. Zahvaljujem im na iskazanoj ljubavi, savjetima, podršci i svakom obliku pomoći tijekom čitavog života. Bez njih ništa od ovoga ne bi bilo moguće. Ovo je za vas!

10. Literatura

1. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: 21st ed. McGraw-Hill; p. 1508–11.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2023 May 30]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. EMA. COVID-19 treatments [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 May 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
4. EMA. COVID-19 vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 May 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
5. Cijepljenje protiv COVID-19: Najčešća pitanja i odgovori [Internet]. [cited 2023 May 30]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-covid-19-bolesti-najcesca-pitanja-i-odgovori/>
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
7. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020 Oct 22;586(7830):516–27.
8. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021 Oct 7;385(15):1355–71.
9. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet Lond Engl*. 2021 May 15;397(10287):1819–29.
10. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2021 May 1;397(10285):1646–57.
11. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Apr 15;384(15):1412–23.
12. McNamara LA, Wiegand RE, Burke RM, Sharma AJ, Sheppard M, Adjemian J, et al. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths

among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data. *Lancet Lond Engl*. 2022 Jan 8;399(10320):152–60.

13. Ioannou GN, Locke ER, O'Hare AM, Bohnert ASB, Boyko EJ, Hynes DM, et al. COVID-19 Vaccination Effectiveness Against Infection or Death in a National U.S. Health Care System : A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med*. 2022 Mar;175(3):352–61.

14. Tenforde MW, Self WH, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, et al. Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death - United States, March 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Mar 25;71(12):459–65.

15. Havers FP, Pham H, Taylor CA, Whitaker M, Patel K, Anglin O, et al. COVID-19-Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Intern Med*. 2022 Oct 1;182(10):1071–81.

16. Xu S, Huang R, Sy LS, Glenn SC, Ryan DS, Morrisette K, et al. COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Oct 29;70(43):1520–4.

17. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines | CDC [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>

18. Zhong D, Xiao S, Debes AK, Egbert ER, Caturegli P, Colantuoni E, et al. Durability of Antibody Levels After Vaccination With mRNA SARS-CoV-2 Vaccine in Individuals With or Without Prior Infection. *JAMA*. 2021 Dec 28;326(24):2524–6.

19. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*. 2021 Apr 30;372(6549):1418–23.

20. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2021 Mar 25;372(6549):1413–8.

21. Chin ET, Leidner D, Zhang Y, Long E, Prince L, Li Y, et al. Effectiveness of the mRNA-1273 Vaccine during a SARS-CoV-2 Delta Outbreak in a Prison. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2300–1.

22. Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Beckenstein T, Peretz A, Netzer D, et al. Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine after Recovery from Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Mar 31;386(13):1221–9.

23. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, et al. The Incidence of SARS-CoV-2 Reinfection in Persons With Naturally Acquired Immunity With and Without Subsequent Receipt of a Single Dose of BNT162b2 Vaccine : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022 May;175(5):674–81.

24. Hall V, Foulkes S, Insalata F, Kirwan P, Saei A, Atti A, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *N Engl J Med*. 2022 Mar 31;386(13):1207–20.
25. Cerqueira-Silva T, Andrews JR, Boaventura VS, Ranzani OT, de Araújo Oliveira V, Paixão ES, et al. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COV2.S among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jun;22(6):791–801.
26. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jun;22(6):781–90.
27. Carazo S, Skowronski DM, Brisson M, Sauvageau C, Brousseau N, Gilca R, et al. Estimated Protection of Prior SARS-CoV-2 Infection Against Reinfection With the Omicron Variant Among Messenger RNA-Vaccinated and Nonvaccinated Individuals in Quebec, Canada. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2236670.
28. Chin ET, Leidner D, Lamson L, Lucas K, Studdert DM, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Protection against Omicron from Vaccination and Previous Infection in a Prison System. *N Engl J Med*. 2022 Nov 10;387(19):1770–82.
29. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, et al. Association of Prior SARS-CoV-2 Infection With Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccination in Qatar. *JAMA*. 2021 Nov 16;326(19):1930–9.
30. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman LS, Ash N, et al. Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2022 Jun 9;386(23):2201–12.
31. Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, DeSilva MB, et al. Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19-Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity - Nine States, January-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Nov 5;70(44):1539–44.
32. Krammer F, Srivastava K, Alshammery H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1372–4.
33. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul;21(7):939–49.
34. Hdgehr Z. Zašto se treba cijepiti protiv COVID-19?
35. Hermann EA, Lee B, Balte PP, Xanthakis V, Kirkpatrick BD, Cushman M, et al. Association of Symptoms After COVID-19 Vaccination With Anti-SARS-CoV-2

Antibody Response in the Framingham Heart Study. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2237908.

36. Debes AK, Xiao S, Colantuoni E, Egbert ER, Caturegli P, Gadala A, et al. Association of Vaccine Type and Prior SARS-CoV-2 Infection With Symptoms and Antibody Measurements Following Vaccination Among Health Care Workers. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1660–2.

37. Maayan H, Kirgner I, Gutwein O, Herzog-Tzarfati K, Rahimi-Levene N, Koren-Michowitz M, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare disease associated with BNT162b2 vaccine. *J Thromb Haemost JTH*. 2021 Sep;19(9):2314–7.

38. Matheny M, Maleque N, Channell N, Eisch AR, Auld SC, Banerji A, et al. Severe Exacerbations of Systemic Capillary Leak Syndrome After COVID-19 Vaccination: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2021 Oct;174(10):1476–8.

39. Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Britton A, Wiegand RE, et al. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Dec 2;71(48):1526–30.

40. Surie D, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥ 65 Years - IVY Network, 18 States, September 8-November 30, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Dec 30;71(5152):1625–30.

41. Tenforde MW, Weber ZA, Natarajan K, Klein NP, Kharbanda AB, Stenehjem E, et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Immunocompetent Adults - VISION Network, Nine States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Dec 30;71(5152):1616–24.

42. Lin DY, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, et al. Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. *N Engl J Med*. 2023 Feb 23;388(8):764–6.

43. Johnson AG, Linde L, Ali AR, DeSantis A, Shi M, Adam C, et al. COVID-19 Incidence and Mortality Among Unvaccinated and Vaccinated Persons Aged ≥ 12 Years by Receipt of Bivalent Booster Doses and Time Since Vaccination - 24 U.S. Jurisdictions, October 3, 2021-December 24, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Feb 10;72(6):145–52.

44. Arbel R, Peretz A, Sergienko R, Friger M, Beckenstein T, Duskin-Bitan H, et al. Effectiveness of a bivalent mRNA vaccine booster dose to prevent severe COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023 Apr 13;S1473-3099(23)00122-6.

45. Moreira ED, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2022 May 19;386(20):1910–21.
46. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med*. 2021 Dec 23;385(26):2421–30.
47. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 2021 Dec 4;398(10316):2093–100.
48. Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, Prunas O, Warren JL, Weinberger DM. Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2 Following Receipt of 3 vs 2 Doses of the BNT162b2 mRNA Vaccine. *JAMA Intern Med*. 2022 Feb 1;182(2):179–84.
49. Spitzer A, Angel Y, Marudi O, Zeltser D, Saiag E, Goldshmidt H, et al. Association of a Third Dose of BNT162b2 Vaccine With Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA*. 2022 Jan 25;327(4):341–9.
50. Tai CG, Maragakis LL, Connolly S, DiFiori J, Anderson DJ, Grad YH, et al. Association Between COVID-19 Booster Vaccination and Omicron Infection in a Highly Vaccinated Cohort of Players and Staff in the National Basketball Association. *JAMA*. 2022 Jul 12;328(2):209–11.
51. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Dec 23;385(26):2413–20.
52. Muhsen K, Maimon N, Mizrahi A, Varticovschi B, Bodenheimer O, Gelbshtein U, et al. Effects of BNT162b2 Covid-19 Vaccine Booster in Long-Term Care Facilities in Israel. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):399–401.
53. Au WY, Cheung PPH. Effectiveness of heterologous and homologous covid-19 vaccine regimens: living systematic review with network meta-analysis. *BMJ*. 2022 May 31;377:e069989.
54. Ioannou GN, Bohnert ASB, O'Hare AM, Boyko EJ, Maciejewski ML, Smith VA, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 Vaccine Boosters Against Infection, Hospitalization, and Death: A Target Trial Emulation in the Omicron (B.1.1.529) Variant Era. *Ann Intern Med*. 2022 Dec;175(12):1693–706.
55. Lai FTT, Yan VKC, Ye X, Ma T, Qin X, Chui CSL, et al. Booster vaccination with inactivated whole-virus or mRNA vaccines and COVID-19-related deaths among people with multimorbidity: a cohort study. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2023 Jan 30;195(4):E143–52.
56. Fleming-Dutra KE, Britton A, Shang N, Derado G, Link-Gelles R, Accorsi EK, et al. Association of Prior BNT162b2 COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents During Omicron Predominance. *JAMA*. 2022 Jun 14;327(22):2210–9.

57. Amir O, Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, et al. Initial protection against SARS-CoV-2 omicron lineage infection in children and adolescents by BNT162b2 in Israel: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):67–73.
58. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1712–20.
59. Arbel R, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Beckenstein T, Yaron S, et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nat Med*. 2022 Jul;28(7):1486–90.
60. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2022 Apr 28;386(17):1603–14.
61. Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP, et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2022 Jul 6;378:e071502.
62. Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, Boltyansky B, Bodenheimer O, Diamant ZH, et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. *JAMA Intern Med*. 2022 Aug 1;182(8):859–67.
63. Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S, Israeli-Hospitals 4th Vaccine Working Group. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2224657.
64. Link-Gelles R, Levy ME, Natarajan K, Reese SE, Naleway AL, Grannis SJ, et al. Estimation of COVID-19 mRNA Vaccine Effectiveness and COVID-19 Illness and Severity by Vaccination Status During Omicron BA.4 and BA.5 Sublineage Periods. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1;6(3):e232598.
65. Oliver S. Updates to the Evidence to Recommendation Framework: Pfizer-BioNTech COVID-19 booster in children aged 5-11 years.
66. Prasad N, Derado G, Nanduri SA, Reses HE, Dubendris H, Wong E, et al. Effectiveness of a COVID-19 Additional Primary or Booster Vaccine Dose in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents During Widespread Circulation of the Omicron Variant - United States, February 14-March 27, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 May 6;71(18):633–7.
67. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Su JR, Myers TR, Gee J, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5-11 Years - United States, October 12-January 1, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Jan 13;72(2):39–43.

68. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥12 Years - United States, August 31-October 23, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Nov 4;71(44):1401–6.
69. Britton A, Fleming-Dutra KE, Shang N, Smith ZR, Dorji T, Derado G, et al. Association of COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection by Time Since Vaccination and Delta Variant Predominance. *JAMA.* 2022 Mar 15;327(11):1032–41.
70. Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D, Lutterloh E, et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status - New York, May 3-July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Aug 27;70(34):1150–5.
71. Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, Soe MM, Dollard P, Wu H, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - National Healthcare Safety Network, March 1-August 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Aug 27;70(34):1163–6.
72. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):e83.
73. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2021 Oct 16;398(10309):1407–16.
74. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Follmann D, Neuzil KM, August A, et al. Phase 3 Trial of mRNA-1273 during the Delta-Variant Surge. *N Engl J Med.* 2021 Dec 23;385(26):2485–7.
75. Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):331–6.
76. Israel A, Merzon E, Schäffer AA, Shenhar Y, Green I, Golan-Cohen A, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection: test negative design study. *BMJ.* 2021 Nov 24;375:e067873.
77. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R, National Study Group for COVID-19 Vaccination. Waning mRNA-1273 Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2022 Mar 17;386(11):1091–3.
78. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Lond Engl.* 2022 Feb 26;399(10327):814–23.

79. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet Lond Engl*. 2022 Mar 5;399(10328):924–44.
80. Menegale F, Manica M, Zardini A, Guzzetta G, Marziano V, d'Andrea V, et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2310650.
81. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, Ginde AA, Douin DJ, Olson SM, et al. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults - United States, March-July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Aug 27;70(34):1156–62.
82. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):e85.
83. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):340–50.
84. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Feb 18;71(7):255–63.
85. Ng OT, Marimuthu K, Lim N, Lim ZQ, Thevasagayam NM, Koh V, et al. Analysis of COVID-19 Incidence and Severity Among Adults Vaccinated With 2-Dose mRNA COVID-19 or Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines With and Without Boosters in Singapore. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2228900.
86. Lin DY, Gu Y, Xu Y, Wheeler B, Young H, Sunny SK, et al. Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA*. 2022 Oct 11;328(14):1415–26.
87. Ridgway JP, Tideman S, French T, Wright B, Parsons G, Diaz G, et al. Odds of Hospitalization for COVID-19 After 3 vs 2 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine by Time Since Booster Dose. *JAMA*. 2022 Oct 18;328(15):1559–61.
88. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: test negative, case-control study. *BMJ*. 2022 Oct 3;379:e072141.
89. DeCuir J, Surie D, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al. Effectiveness of Monovalent mRNA COVID-19 Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death Among Immunocompetent Adults During

the Omicron Variant Period - IVY Network, 19 U.S. States, February 1, 2022-January 31, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Apr 28;72(17):463–8.

90. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA.* 2022 Feb 15;327(7):639–51.

91. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Jan 21;71(4):139–45.

92. Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, Sy LS, Talarico CA, Tian Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med.* 2022 May;28(5):1063–71.

93. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ.* 2022 Mar 9;376:e069761.

94. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Yassine HM, Al-Khatib HA, et al. Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1804–16.

95. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med.* 2022 Apr 21;386(16):1532–46.

96. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7;387(1):21–34.

97. Discovery Health Omicron Outbreak Analysis [Internet]. [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.discovery.co.za/corporate/health-insights-omicron-outbreak-analysis>

98. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):494–6.

99. Surie D, Bonnell L, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al. Effectiveness of Monovalent mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults During BA.1/BA.2 and BA.4/BA.5 Predominant Periods of SARS-CoV-2 Omicron Variant in the United States - IVY Network, 18 States, December 26, 2021-August 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Oct 21;71(42):1327–34.

100. Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, Lam EC, Nitido AD, Sheehan ML, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell*. 2022 Feb 3;185(3):457-466.e4.
101. Nemet I, Kliker L, Lustig Y, Zuckerman N, Erster O, Cohen C, et al. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):492-4.
102. Dejnirattisai W, Shaw RH, Supasa P, Liu C, Stuart AS, Pollard AJ, et al. Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 omicron B.1.1.529 variant by post-immunisation serum. *Lancet Lond Engl*. 2022 Jan 15;399(10321):234-6.
103. Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, Cossmann A, Rocha C, Kempf A, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 2022 Feb 3;185(3):447-456.e11.
104. Rössler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. *N Engl J Med*. 2022 Feb 17;386(7):698-700.
105. Muik A, Lui BG, Wallisch AK, Bacher M, Mühl J, Reinholz J, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science*. 2022 Feb 11;375(6581):678-80.
106. Wu M, Wall EC, Carr EJ, Harvey R, Townsley H, Mears HV, et al. Three-dose vaccination elicits neutralising antibodies against omicron. *Lancet Lond Engl*. 2022 Feb 19;399(10326):715-7.
107. Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt SD, O'Dell S, McDanal C, et al. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization after mRNA-1273 Booster Vaccination. *N Engl J Med*. 2022 Mar 17;386(11):1088-91.
108. Walls AC, Sprouse KR, Bowen JE, Joshi A, Franko N, Navarro MJ, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):872-880.e3.
109. Yu J, Collier ARY, Rowe M, Mardas F, Ventura JD, Wan H, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1579-80.
110. Miller J, Hachmann NP, Collier ARY, Lasrado N, Mazurek CR, Patio RC, et al. Substantial Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Variants BQ.1.1 and XBB.1. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):662-4.
111. Wang Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature*. 2022 Aug;608(7923):603-8.
112. Hachmann NP, Miller J, Collier ARY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):86-8.

113. Qu P, Faraone J, Evans JP, Zou X, Zheng YM, Carlin C, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 Subvariants. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2526–8.
114. Bowen JE, Addetia A, Dang HV, Stewart C, Brown JT, Sharkey WK, et al. Omicron spike function and neutralizing activity elicited by a comprehensive panel of vaccines. *Science*. 2022 Aug 19;377(6608):890–4.
115. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021 Dec 3;374(6572):abm0829.
116. Liu J, Chandrashekar A, Sellers D, Barrett J, Jacob-Dolan C, Lifton M, et al. Vaccines elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*. 2022 Mar;603(7901):493–6.
117. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature*. 2022 Mar;603(7901):488–92.
118. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, Dan JM, Yu ED, Methot N, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):847-859.e11.
119. CDC COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigations Team. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC - United States, January 1-April 30, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 May 28;70(21):792–3.
120. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1474–84.
121. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA*. 2021 Nov 23;326(20):2043–54.
122. Kim YE, Huh K, Park YJ, Peck KR, Jung J. Association Between Vaccination and Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke After COVID-19 Infection. *JAMA*. 2022 Sep 6;328(9):887–9.
123. Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 7;71(1):19–25.
124. Grange Z, Buelo A, Sullivan C, Moore E, Agrawal U, Boukhari K, et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. *Lancet Lond Engl*. 2021 Nov 13;398(10313):1799–800.
125. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of

- the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):43–55.
126. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022 Jul;28(7):1461–7.
127. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*. 2022 Aug 16;328(7):676–8.
128. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000385.
129. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med*. 2022 Feb 24;386(8):744–56.
130. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Feb;22(2):183–95.
131. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Viral Dynamics of SARS-CoV-2 Variants in Vaccinated and Unvaccinated Persons. *N Engl J Med*. 2021 Dec 23;385(26):2489–91.
132. Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattonnet P, Genecand C, Iten A, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2022 Jul;28(7):1491–500.
133. Jung J, Kim JY, Park H, Park S, Lim JS, Lim SY, et al. Transmission and Infectious SARS-CoV-2 Shedding Kinetics in Vaccinated and Unvaccinated Individuals. *JAMA Netw Open*. 2022 May 2;5(5):e2213606.
134. Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte JM, Mak TM, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine breakthrough infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Apr;28(4):612.e1-612.e7.
135. Tan ST, Kwan AT, Rodríguez-Barraquer I, Singer BJ, Park HJ, Lewnard JA, et al. Infectiousness of SARS-CoV-2 breakthrough infections and reinfections during the Omicron wave. *Nat Med*. 2023 Feb;29(2):358–65.
136. Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Nov;27(11):2032–40.
137. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, Fong Y, Benkeser D, Deng W, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science*. 2022 Jan 7;375(6576):43–50.

138. GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_engl._3_22_2021.pdf [Internet]. [cited 2023 Jun 17]. Available from: https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_engl._3_22_2021.pdf
139. Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination [Internet]. Ontario COVID-19 Science Advisory Table. [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipit-following-astrazeneca-covid-19-vaccination/>
140. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2124–30.
141. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2092–101.
142. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 May 20;384(20):1964–5.
143. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021 Jun 22;325(24):2448–56.
144. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1680–9.
145. 02-COVID-See-508.pdf [Internet]. [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/02-COVID-See-508.pdf>
146. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients - United States, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Apr 30;70(17):651–6.
147. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
148. EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

149. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021 Aug 26;374:n1931.
150. EMA. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
151. Shimabukuro T, Covid C. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following Janssen COVID-19 vaccine.
152. EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>
153. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jul 9;70(27):977–82.
154. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022 Jan 25;327(4):331–40.
155. Goddard K, Hanson KE, Lewis N, Weintraub E, Fireman B, Klein NP. Incidence of Myocarditis/Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination Among Children and Younger Adults in the United States. *Ann Intern Med*. 2022 Dec;175(12):1169–771.
156. Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, et al. Epidemiology of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA Vaccination by Vaccine Product, Schedule, and Interdose Interval Among Adolescents and Adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 1;5(6):e2218505.
157. Block JP, Boehmer TK, Forrest CB, Carton TW, Lee GM, Ajani UA, et al. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination - PCORnet, United States, January 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Apr 8;71(14):517–23.
158. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2140–9.
159. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2132–9.

160. Witberg G, Magen O, Hoss S, Talmor-Barkan Y, Richter I, Wiessman M, et al. Myocarditis after BNT162b2 Vaccination in Israeli Adolescents. *N Engl J Med*. 2022 Nov 10;387(19):1816–7.
161. Truong DT, Dionne A, Muniz JC, McHugh KE, Portman MA, Lambert LM, et al. Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults: Suspected Myocarditis After COVID-19 Vaccination. *Circulation*. 2022 Feb;145(5):345–56.
162. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: July 13, 2021 [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021>
163. covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-july-2021_en.pdf [Internet]. [cited 2023 Jun 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-july-2021_en.pdf
164. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021 Apr;268(4):1133–70.
165. McDonnell EP, Altomare NJ, Parekh YH, Gowda RC, Parikh PD, Lazar MH, et al. COVID-19 as a Trigger of Recurrent Guillain-Barré Syndrome. *Pathog Basel Switz*. 2020 Nov 19;9(11):965.
166. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Dec;27(12):2144–53.
167. Covid PB. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020.
168. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
169. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):239–50.
170. Commissioner O of the. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>
171. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1761–73.

172. Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C, Gurtman A, Xu X, Kitchin N, et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):621–34.
173. Reis BY, Barda N, Leshchinsky M, Kepten E, Hernán MA, Lipsitch M, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Delta Variant in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Nov 25;385(22):2101–3.
174. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA Vaccination Against COVID-19 Hospitalization Among Persons Aged 12-18 Years - United States, June-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Oct 22;70(42):1483–8.
175. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents. *N Engl J Med*. 2022 Feb 24;386(8):713–23.
176. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2021 May 8;397(10286):1725–35.
177. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet Lond Engl*. 2021 Mar 6;397(10277):875–7.
178. Rinott E, Youngster I, Lewis YE. Reduction in COVID-19 Patients Requiring Mechanical Ventilation Following Implementation of a National COVID-19 Vaccination Program - Israel, December 2020-February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Mar 5;70(9):326–8.
179. Britton A, Jacobs Slifka KM, Edens C, Nanduri SA, Bart SM, Shang N, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Among Residents of Two Skilled Nursing Facilities Experiencing COVID-19 Outbreaks - Connecticut, December 2020-February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Mar 19;70(11):396–401.
180. Benenson S, Oster Y, Cohen MJ, Nir-Paz R. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1775–7.
181. Butt AA, Omer SB, Yan P, Shaikh OS, Mayr FB. SARS-CoV-2 Vaccine Effectiveness in a High-Risk National Population in a Real-World Setting. *Ann Intern Med*. 2021 Oct;174(10):1404–8.
182. Chodick G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Ben Tov A, Cohen D, et al. Assessment of Effectiveness of 1 Dose of BNT162b2 Vaccine for SARS-CoV-2 Infection 13 to 24 Days After Immunization. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2115985.
183. Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram ME, Buchan SA, Wilson SE, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic

- SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2021 Aug 20;374:n1943.
184. Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2201–2.
185. Gee J, Marquez P, Su J, Calvert GM, Liu R, Myers T, et al. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring - United States, December 14, 2020-January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Feb 26;70(8):283–8.
186. CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 15;70(2):46–51.
187. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1078–90.
188. VRBPAC-06.14.22-06.15.22-Meeting-Briefing-Document-FDA-COVID19-Moderna-Vaccine-For-Use-in Pediatrics.pdf.
189. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403–16.
190. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1774–85.
191. Pilishvili T, Fleming-Dutra KE, Farrar JL, Gierke R, Mohr NM, Talan DA, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines Among Health Care Personnel - 33 U.S. Sites, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 May 21;70(20):753–8.
192. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021 Jul 22;385(4):320–9.
193. Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, Ackerson BK, Luo Y, Lee GS, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *BMJ*. 2021 Dec 15;375:e068848.
194. VRBPAC-12.17.20-Meeting-Briefing-Document-FDA_0.pdf.
195. Shimabukuro T, Covid C. COVID-19 vaccine safety update.
196. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Oct 12;326(14):1390–9.

197. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2187–201.
198. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):847–60.
199. Corchado-Garcia J, Zemmour D, Hughes T, Bandi H, Cristea-Platon T, Lenehan P, et al. Analysis of the Effectiveness of the Ad26.COV2.S Adenoviral Vector Vaccine for Preventing COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2132540.
200. Bekker LG, Garrett N, Goga A, Fairall L, Reddy T, Yende-Zuma N, et al. Effectiveness of the Ad26.COV2.S vaccine in health-care workers in South Africa (the Sisonke study): results from a single-arm, open-label, phase 3B, implementation study. *Lancet Lond Engl*. 2022 Mar 19;399(10330):1141–53.
201. Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 May 7;70(18):680–4.
202. Hause AM, Gee J, Johnson T, Jazwa A, Marquez P, Miller E, et al. Anxiety-Related Adverse Event Clusters After Janssen COVID-19 Vaccination - Five U.S. Mass Vaccination Sites, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 May 7;70(18):685–8.
203. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™) [Internet]. [cited 2023 Jun 19]. Available from: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1
204. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet Lond Engl*. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
205. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2348–60.
206. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2021 Mar 6;397(10277):881–91.
207. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021 May 13;373:n1088.

208. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2020 Aug 15;396(10249):467–78.

11. Životopis

Rođen sam 13. siječnja 1998. godine u Zagrebu. Od 2004. do 2012. godine sam pohađao Osnovnu školu Frana Galovića u Zagrebu. Od 2012. do 2016. godine sam pohađao V. gimnaziju u Zagrebu. 2016. godine sam upisao integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tečno razumijem i koristim engleski jezik u govoru i pismu.