

# Procijepljenost imunokompromitiranih bolesnika protiv infektivnih bolesti

---

Mišolić, Mark

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:073953>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mark Mišolić**

**Procijepljenost imunokompromitiranih  
bolesnika protiv infektivnih bolesti**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Roka Čivljaka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## Popis i objašnjenje kratica

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (od engl. *acquired immunodeficiency syndrome*)

AOR – podešen omjer izgleda (od engl. *adjusted odds ratio*)

AST – Američko društvo za transplantaciju (od engl. *American society of transplantation*)

AST ID COP – Radna grupa za infektivne bolesti Američkog društva za transplantaciju (od engl. *American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*)

BMI – indeks tjelesne mase (od engl. *body mass index*)

CD4 – klaster diferencijacije 4 (od engl. *cluster of differentiation 4*)

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

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (od engl. *coronavirus disease 2019*)

DI-TE – cijepto protiv difterije i tetanusa

DI-TE-PER – cijepto protiv difterije, tetanusa i pertusisa

DM – dijabetes melitus (šećerna bolest)

dTP – cijepto protiv difterije, tetanusa i pertusisa

HAART – visoko učinkovito antiretrovirusno liječenje (od engl. *highly active antiretroviral treatment*)

HAV – hepatitis A virus

HBc – hepatitis B jezgreni antigen (od engl. *hepatitis B core antigen*)

HBs – hepatitis B površinski antigen (od engl. *hepatitis B surface antigen*)

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HIV – virus humane imunodeficijencije (od engl. *human immunodeficiency virus*)

HPV – humani papiloma virus (od engl. *human papillomavirus*)

Ig – imunoglobulin

IPD – invazivna pneumokokna bolest (od engl. *invasive pneumococcal disease*)

IPV – cijepto s inaktiviranim poliovirusom

IU – internacionalna jedinica (od engl. *international unit*)

IV – intravenski

IVDU – intravenski korisnici droga (od engl. *intravenous drug users*)

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KBB – kronična bolest bubrega

KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća

LOM – liječnik obiteljske medicine

MHC – glavni kompleks histokompatibilnosti (od engl. *major histocompatibility complex*)

MO-PA-RU – cijeplivo protiv ospica, parotitisa i rubeole

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (od engl. *messenger ribonucleic acid*)

MSM – muškarci koji imaju spolni odnos s mukarcima (od engl. *men who have sex with men*)

NIH – Nacionalni instituti za zdravlje (od engl. *National Institutes of Health*)

OR – omjer izgleda (od engl. *odds ratio*)

PCV7 – 7-valentno konjugirano pneumokokno cijeplivo (od engl. *7-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV13 – 13-valentno konjugirano pneumokokno cijeplivo (od engl. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV15 – 15-valentno konjugirano pneumokokno cijeplivo (od engl. *15-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV20 – 20-valentno konjugirano pneumokokno cijeplivo (od engl. *20-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PPSV23 – 23-valentno polisaharidno pneumokokno cijeplivo (od engl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*)

RNA – ribonukleinska kiselina (od engl. *ribonucleic acid*)

SAD – Sjedinjene Američke Države

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

T1DM – dijabetes melitus tip 1

T2DM – dijabetes melitus tip 2

Td – cijepivo protiv tetanusa, difterije

Tdap – cijepivo protiv tetanusa, difterije, acelularnog pertusisa

VZV – varičela zoster virus (od lat. *varicella zoster virus*)

## Sadržaj

### Sažetak

### Summary

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Uvod.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Imunost i imunodeficijencija.....</b>                               | <b>1</b>  |
| 1.1.1. Šećerna bolest .....   | 2         |
| 1.1.2. Infekcija HIV-om .....   | 2         |
| 1.1.3. Presađivanje organa.....   | 3         |
| 1.1.4. Maligne bolesti .....  | 4         |
| <b>1.2. Cijepljenje.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2. Cijepljenje pojedinih skupina imunokompromitiranih bolesnika.....</b> | <b>6</b>  |
| <b>2.1. Cijepljenje bolesnika sa šećernom bolešću .....</b>                 | <b>6</b>  |
| 2.1.1. Preporuke za cijepljenje .....                                       | 7         |
| 2.1.2. Procijepljenost .....  | 9         |
| <b>2.2. Cijepljenje bolesnika zaraženih HIV-om.....</b>                     | <b>14</b> |
| 2.2.1. Preporuke za cijepljenje .....                                       | 14        |
| 2.2.2. Procijepljenost .....  | 15        |
| <b>2.3. Cijepljenje bolesnika s presadcima organa.....</b>                  | <b>18</b> |
| 2.3.1. Preporuke za cijepljenje .....                                       | 18        |
| 2.3.2. Procijepljenost .....  | 20        |
| <b>2.4. Cijepljenje bolesnika s malignim bolestima.....</b>                 | <b>23</b> |
| 2.4.1. Preporuke za cijepljenje .....                                       | 23        |
| 2.4.2. Procijepljenost .....  | 24        |
| <b>3. Zaključak .....</b>   | <b>27</b> |
| <b>4. Zahvale .....</b>   | <b>28</b> |
| <b>5. Literatura.....</b>   | <b>29</b> |
| <b>6. Životopis.....</b>  | <b>36</b> |

## Sažetak

### Procijepljenost imunokompromitiranih bolesnika protiv infektivnih bolesti

**Mark Mišolić**

Imunokompromitirane osobe imaju veći rizik akviriranja te razvoja težih kliničkih oblika zaraznih bolesti od imunokompetentnih osoba.

Primarne imunodeficijencije su rijetke, dok se sekundarne češće javljaju, pogotovo kod bolesnika sa šećernom bolešću, bolesnika s HIV/AIDS-om, malignim bolestima, a s napretkom medicine i kod bolesnika sa presadcima organa. U skupinu imunokompromitiranih ubrajaju se i osobe starije životne dobi.

Cijepljenje se tim bolesnicima nudi kao jednostavna i jeftina metoda prevencije zaraznih bolesti. Iako imunokompromitirani bolesnici u prosjeku slabije reagiraju na cijepljenja od imunokompetentnih pojedinaca, većina ih ipak razvije dostatni imunološki odgovor koji sprječava rizik obolijevanja i razvoja težih kliničkih oblika bolesti.

Američki Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, od engl. *Centers for Disease Control and Prevention*) izdaju preporuke za cijepljenje imunokompromitiranih osoba koje su sveobuhvatne te ih slijede mnoge države. U Hrvatskoj, uz obvezni kalendar cijepljenja, Ministarstvo zdravstva izdaje i Trogodišnji plan imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom.

Procijepljenost imunokompromitiranih bolesnika često je bila nezadovoljavajuća. Nekoliko značajnih čimbenika, kao starija dob, te druge dodatne indikacije su povisile procijepljenost.

Nedostatna komunikacija između zdravstvenog sustava i pacijenata je ipak ključna. Zdravstveni djelatnici često sami zaborave informirati pacijente o cijepljenju, te ih savjetovati o sigurnosti, efikasnosti i važnosti samog postupka. Dodatni alati, kao što su elektronički registri imunokompromitiranih bolesnika te podsjetnici istih o cijepljenju, mogli bi dodatno pozitivno djelovati na stopu procijepljenosti imunokompromitiranih osoba.

**Ključne riječi:** imunokompromitiranost, zarazne bolesti, procijepljenost



## **Summary**

### **Vaccination of immunocompromised patients against infectious diseases**

**Mark Mišolić**

Immunocompromised persons have a higher risk of acquiring and developing severe clinical forms of infectious diseases than immunocompetent persons.

Primary immunodeficiencies are rare, while secondary ones occur more often, especially in patients with diabetes, HIV/AIDS, malignant diseases, and with the progress of medicine, also in patients with organ transplants. Elderly people are also included in the immunocompromised group.

Vaccination is offered to these patients as a simple and inexpensive method of preventing infectious diseases. Although immunocompromised patients on average react less well to vaccines than immunocompetent individuals, most of them still develop a sufficient immune response that prevents the risk of getting sick and developing more severe clinical forms of the disease.

The American Centers for Disease Control and Prevention (CDC) issue recommendations for vaccination of immunocompromised persons, which are comprehensive and are followed by many countries. In Croatia, in addition to the mandatory vaccination calendar, the Ministry of Health also issues a three-year plan for immunization, seroprophylaxis and chemoprophylaxis for special population groups and individuals at increased risk.

Vaccination of immunocompromised patients was often unsatisfactory. Several significant factors, such as older age, and other additional indications have increased vaccination rates.

Lack of communication between the health system and patients is nevertheless crucial. Health workers often forget to inform patients about vaccination and advise them about the safety, efficiency and importance of the procedure itself. Additional tools, such as electronic registers of immunocompromised patients and vaccination reminders, could have an additional positive effect on the vaccination rate of immunocompromised persons.

**Keywords:** immunocompromised, infectious diseases, vaccination

## 1. Uvod

### 1.1. Imunost i imunodeficijencija

Imunost (sinonimi imunitet, otpornost) u medicini označava sposobnost organizma da se odupre i obrani od djelovanja stranih štetnih organizama i tvari. S druge strane, imunokompromitiranost (sinonim imunodeficijencija) posljedica je narušenog imunosnog sustava. „Imunodeficientne bolesti ili stanja definiraju se kao nedostatak jedne ili više sastavnica imunosnog sustava koje mogu dovesti do ozbiljnih i često smrtonosnih bolesti“ (1).

Imunodeficijencije se dijele na primarne ili urođene i sekundarne ili stečene. „Primarne imunodeficijencije posljedica su genskih grešaka koje dovode do poremećaja u sastavnicama urođenog imunosnog sustava, razvojnim stadijima limfocita ili u odgovoru zrelih limfocita na antigensku stimulaciju“ (1). Međunarodna unija imunoloških društava navodi kako su 2022. postojale 485 različitih PID-a (2), a u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) se kao najučestalije navode obična varijabilna imunodeficijencija (CVID, od engl. *common variable immunodeficiency*), selektivna Ig-A deficijencija te X-vezana agamaglobulinemija (Brutonova agamaglobulinemija) (3).

„Sekundarne imunoeficijencije definiraju se kao prolazna ili trajna stanja narušene stanične ili tkivne funkcije imunosnog sustava uzrokovane čimbenicima koji nisu intrinzični imunom sustavu“ (4).

Mnogobrojni čimbenici i tvari mogu dovesti do imunokompromitiranosti, kao npr. imunosupresivni lijekovi (glukokortikosteroidi, kalcineurinski inhibitori, itd.) koji se koriste u liječenju autoimunih bolesti, sprječavanju odbacivanja presatka i brojnim drugim stanjima. Ne smiju se zaboraviti ni ostali oblici liječenja koji mogu izazvati imunosupresiju, kao npr. kemoterapija i radioterapija u liječenju malignoma. Među najpoznatijim infektivnim uzrocima oslabljenog imuniteta je virus humane imunodeficijencije (HIV, od engl. *human immunodeficiency virus*). Malnutricija, koja je najčešća imunodeficijencija u svijetu zbog gladi, te metaboličke bolesti (šećerna bolest, kronična bolest bubrega) su uzrok velikog broja imunodeficientnih stanja. U ostale uzroke još se ubrajaju hematološke neoplazme, drugi genetski uzroci osim primarne imunodeficijencije (npr. Downov sindrom), trauma, opekline, kirurški zahvati (splenektomija), okolišni čimbenici (UV zračenje, onečišćenje) te ekstremne dobne skupine (4).

Cilj ovoga rada bio je iznijeti pregled literature o procijepljenosti imunokompromitiranih bolesnika s najčešćim imunodeficijencijama koje u Republici Hrvatskoj predstavljaju najvažniji javnozdravstveni izazov, prvenstveno osoba sa šećernom bolesti, zaraženih HIV-om, s transplantiranim organima i malignim neoplazmama te odrediti čimbenike koji utječu na njihovu stopu procijepljenosti.

### 1.1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest označava skupinu metaboličkih bolesti koje se fenotipski očituju hiperglikemijom. Po etiologiji se klasificiraju na šećernu bolest tip 1, šećernu bolest tip 2, gestacijsku šećernu bolest te ostale tipove (mutacijski genski defekti  $\beta$ -stanične funkcije, oboljenja egzokrinog dijela gušterače, itd.).

Za nastanak šećerne bolesti tip 2 značajna je pojava inzulinske rezistencije i abnormalnog lučenja inzulina. U početku se hiperglikemija može kompenzirati, no s vremenom prvo dolazi do pojave postprandijalne, a onda i hiperglikemije natašte (5).

Šećerna bolest dovodi do poremećaja normalnog funkcioniranja imunskog sustava uzrokujući smanjenu koncentraciju C4 komponente komplementa, smanjene sekrecije upalnih citokina iz mijeloidnih stanica, smanjene ekspresije MHC klase 1 na površini stanica, smanjene mobilizacije, kemotaksije i fagocitne aktivnosti te pojačane apoptoze polimorfonuklearnih leukocita. Osim toga, glikacija imunoglobulina možda ometa njihovu normalnu funkciju (6).

Prevalencija nekih infektivnih bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću veća je nego u nedijabetičnoj populaciji. Tu spadaju respiratorne infektivne bolesti (gripa, pneumokokna bolest, tuberkuloza), urinarne infekcije (pijelonefritis, cistitis), gastrointestinalne infekcije i hepatitis, infekcije kože i mekih tkiva (celulitis, Fournierova gangrena) te mnoge druge (6).

Muller i suradnici (7) su u prospektivnom kohortnom istraživanju uočili povećan relativni rizik od infekcija donjeg dišnog sustava, infekcija urinarnog sustava, bakterijskih i gljivičnih infekcija kože i sluznica u osoba sa šećernom bolešću dok za gornji dišni sustav nisu uočili povećan rizik.

### 1.1.2. Infekcija HIV-om

Virus humane imunodeficijencije spada u porodicu retrovirusa, potporodicu lentivirusa, koji izaziva sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS, od engl. *acquired immunodeficiency syndrome*).

Razlikujemo dva tipa virusa: HIV-1 i HIV-2. HIV-1 je uzročnik pandemije, dok se HIV-2 javlja uglavnom u središnjoj i zapadnoj Africi (8) te je slabije virulentan.

HIV se može prenijeti spolnim kontaktom, preko krvi, tkivnih presadaka, te s majke na dijete (in utero, tijekom porođaja te putem majčinog mlijeka).

Infekcija HIV-om prolazi kroz nekoliko kliničkih faza. Nekoliko tjedana nakon infekcije u oko 50% inficiranih razvija se akutna faza koja se najčešće očituje općim simptomima tipičnim za virusne infekcije: vrućicom, glavoboljom, malaksalošću, mialgijama i artralgijama. Ta faza traje jedan do tri

tjedna. Nakon nje slijedi asimptomatska faza tijekom koje bolesnici najčešće nemaju simptoma i to razdoblje može trajati godinama. Potom obično slijedi simptomatska faza tijekom koje broj CD4+ limfocita T opada (vrijednost ispod 200 CD4+ limfocita T/mm<sup>3</sup> = AIDS), sa svim simptomima bolesti i općim pogoršanjem, te pojavom brojnih kliničkih stanja, uključujući oportunističke infekcije i maligne bolesti. Pomoću novih metoda liječenja većina zaraženih osoba ipak doživi gotovo normalnu starost (1,8).

Virus humane imunodeficijencije uzrokuje imunodeficijenciju na nekoliko načina. Može izravno citopatski djelovati na zaraženu stanicu. To se može ostvariti aktivacijom apoptoze, kočenjem sinteze proteina, piroptoze te stvaranjem sincicija sa nezaraženim stanicama. Neizravni načini uključuju aktivaciju apoptoze u nezaraženih stanica, citotoksično djelovanje limfocita T i protutijela na zaražene stanice, funkcijske nedostatnosti imunskog sustava, a pretpostavlja se da je i sazrijevanje u timusu manjkavo. Zbog toga dolazi do iscrpljenja imunskog sustava (1,8).

U bolesnika zaraženih HIV-om češće se javljaju infektivne bolesti. Bakterijska pneumonija je najčešća infektivna bolest donjeg dišnog sustava u osoba zaraženih HIV-om, čak i do 10 puta češće, ovisno o broju CD4+ limfocita T (9). Doduše, izgleda kako visoko učinkovito antiretrovirusno liječenje (HAART, od engl. *highly active antiretroviral treatment*) smanjuje incidenciju bolesti. Najčešći uzročnik je *Streptococcus pneumoniae* (oko 20% svih bakterijskih pneumonija). Iako postoje prijeporni podaci da li se učestalost invazivne pneumokokne bolesti nakon uvođenja HAART-a smanjila, nju često prate bakterijemija te rekurentne infekcije u osoba zaraženih HIV-om (9).

Što se tiče gripe, ona nije češća u osoba zaraženih HIV-om, naravno uz dobru kontrolu bolesti, dok za težinu bolesti postoje proturječne informacije (9, 10).

Vezano uz COVID-19, u osoba zaraženih HIV-om nije se pokazao povećan rizik za nepovoljan ishod bolesti (uz dobru kontrolu bolesti) u odnosu na zdravu populaciju. Doduše, ne zna se je li loša kontrola bolesti povezna s nepovoljnijim ishodom bolesti (11).

Prevalencija koinfekcije s hepatitisom B u osoba zaraženih HIV-om iznosi 7,6 % i veća je nego u općoj populaciji, osobito u intravenskih korisnika droga u kojih iznosi 11,8 % (12).

Brojni čimbenici imaju ulogu u zarazi i težini specifičnih infektivnih bolesti u osoba zaraženih HIV-om, a među najvažnijim su kontrola same HIV-infekcije kao i (ne)postojanost rizičnog ponašanja.

### 1.1.3. Presađivanje organa

„Transplantacija je prijenos ljudskih stanica, tkiva ili organa sa davatelja na primatelja u svrhu obnove neke funkcije u tijelu“ (13). Transplantacije raznih organa su u modernoj medicini postali rutinski zahvati koji produžuju život bolesnika u terminalnoj fazi nekih bolesti. Kako se povećao broj

transplantacijskih zahvata, tako se povećao i broj bolesnika na imunosupresivnoj terapiji koji su skloniji zaraznim bolestima. Koliko je razvijena transplantacija organa u Hrvatskoj pokazuje i činjenica da je Hrvatska jedna od osam članica Eurotransplanta, međunarodne mreže za transplantaciju organa.

U svrhu sprječavanja odbacivanja organa koriste se imunosupresivni lijekovi. Neki od njih su glukokortikoidi, inhibitori kalcineurina (ciklosporin, takrolimus), inhibitori proliferacijskih signala (sirolimus, everolimus), mikofenolat mofetil i citotoksični lijekovi (azatioprin). Iako su uspješni u sprječavanju odbacivanja, zbog djelovanja na imunosni sustav oni ujedno povećavaju rizik od teških infekcija.

Oko 12 % primatelja solidnih organa akvirira neku od infekcija koje se mogu spriječiti cijepljenjem, od kojih su najčešće gripa, vodene kozice i invazivna pneumokokna bolest. Od zaraženih, njih čak 34,4 % zahtijeva hospitalizaciju, a oko 1 % doživjelo je smrtni ishod unutar 30 dana od infekcije, dok ih je 0,9 % izgubilo presadak unutar 90 dana. Bolje praćenje incidencije bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem pokazalo je veću učestalost ovih infekcija u primatelja presađaka u odnosu na opću populaciju, pogotovo gripe, invazivne pneumokokne bolesti i invazivne bolesti uzrokovane bakterijom *H. influenzae* (14).

U istraživanju koje je uključilo primatelje solidnih organa i one sa presađenim matičnim stanicama oboljele od gripe, njih 22,1 % imalo je pneumoniju te ih je 11 % zaprimljeno u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), a njih 8 % zahtijevalo je mehaničku ventilaciju. Oko 3 % ih je umrlo unutar 30 dana. Cijepljeni su češće imali blažu kliničku sliku, manju učestalost pneumonije te manju stopu hospitalizacije i prijema u JIL (15).

U kohortnom istraživanju invazivne pneumokokne bolesti u primatelja solidnih organa, od 2796 bolesnika njih 21 je razvilo invazivnu pneumokoknu bolest (146 na 100 000 transplantiranih). U općoj populaciji incidencija je iznosila 11,5 na 100 000 stanovnika. Transplantirani su imali 12,8 puta veću vjerojatnost za razvitak bolesti. Njih 90,5 % je imalo bakterijemiju te 57,1 % pneumoniju. Smrtnost u 30 dana od infekcije iznosila je 28,6 %, u usporedbi s općom populacijom u kojoj je iznosila 17,8 %. Od 21 bolesnika, njih pet je bilo cijepljeno sa 23-valentnim polisaharidnim pneumokoknim cjepivom (PPSV23, od engl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*). Od svih izolata koji su izazvali bolest, 85 % serotipova bili su uključeni u PPSV23 cjepivo što potvrđuje važnost cijepljenja transplantiranih bolesnika s ciljem sprječavanja invazivne pneumokokne bolesti (16).

#### 1.1.4. Maligne bolesti

„Maligne bolesti široka su skupina bolesti koja može započeti u skoro svakom organu ili tkivu kada dođe do nekontroliranog rasta nenormalnih stanica, širenja izvan njihovih fizioloških granica te najezde u susjedne dijelove tijela i/ili širenje u ostale organe“. One su, nakon kardiovaskularnih bolesti, drugi

uzrok smrti u svijetu s globalnom tendencijom rasta. Dok se u razvijenim zemljama poboljšava preživljenje od malignih bolesti, slabije razvijene se teže nose s tom globalnom prijetnjom (17).

Posredno i neposredno maligne neoplazme imaju negativan utjecaj na imunosne funkcije samog organizma, povećavajući time i rizik od infekcije.

Neutropenija nastaje zbog različitih modaliteta liječenja, najčešće zbog kemoterapije, radioterapije, ostalih mijelosupresivnih lijekova te tumorske infiltracije u koštano srž. Čimbenici koji dodatno utječu su disrupcija anatomskih barijera zbog već navedenih uzroka, ali i zbog zahvata kao što je npr. postavljanje perkutane gastrostome. Tumori mogu uzrokovati opstrukciju u dišnom sustavu uzrokujući postopstruktivnu pneumoniju. Različiti zahvati i pomagala, kao što je postavljanje proteze u slučaju osteosarkoma, dovode do povećanog rizika infekcije. Čimbenici kao što su dob i nutritivni status također negativno utječu na razvoj infekcija (18). Kod hematoloških neoplazmi, sama funkcija imunosnog sustava je poremećena (19).

Catherine D. Cooksley i suradnici (20) su u svom istraživanju procijenili da godišnja stopa hospitalizacije zbog gripe u bolesnika sa malignim neoplazmama varira ovisno o dobi bolesnika. U dobnoj skupini od 15 – 44 godine stopa hospitalizacije iznosila je 153,7 na 100 000 bolesnika sa malignom neoplazmom, dok je za skupinu 65 godina ili starije iznosila 623,0 na 100 000 bolesnika. Uspoređujući stopu mortaliteta zbog gripe u općoj populaciji u odnosu na bolesnike s malignim neoplazmama uočava se velika razlika. Za one mlađe od 50 godina iznosila je manje od jedan u općoj populaciji u usporedbi sa 11,8 na 100 000 u populaciji s malignim neoplazmama. U dobi od 50-64 godine iznosila je 21 na 100 000 u onih sa malignom neoplazmom u odnosu na osam u općoj populaciji, dok je za 65 godina ili starije iznosila 59 (onih sa rakom) vs 98 (opća populacija).

U drugom istraživanju vezano uz invazivnu pneumokoknu bolest, bolesnici s rakom pluća imali su 13,4 puta veću učestalost od opće populacije, dok su bolesnici sa multiplim mijelomom imali 62,8 puta veću učestalost stope incidencije. Osim toga 88% bolesnika sa malignomom je trebalo hospitalizaciju, od kojih je 24 % hospitaliziranih umrlo (21).

## **1.2. Cijepljenje**

Cijepljenje je jedno od najvećih dostignuća medicine. Povijest cijepljenja povezuje se sa Edward Jennerom koji je 1796. osmislio cjepivo protiv velikih boginja te je objavio dokaze o uspješnosti same procedure. Iako se cjepiva primarno koriste kod zdrave populacije, vrlo je bitno zaštititi rizične skupine, napose imunokompromitirane osobe.

Cijepljenje protiv gripe smanjilo je opću stopu mortaliteta i hospitalizacije u dijabetičara (22). Pneumokokno cjepivo se isto pokazalo efikasno u dijabetičara (23). Cjepivo protiv COVID-19 je kod dijabetičara pokazalo nižu efikasnost u odnosu na onu u ne-dijabetičara, ali ipak zadovoljavajuću (24).

Cijepljene osobe sa HIV-om imale su blaže epizode bolesti od necijepljenih (25). Breimann i suradnici (26) su prikazali učinkovitost pneumokoknog cjepiva kod osoba zaraženih HIV-om čak i prije uvođenja HAART-a. I cjepivo protiv COVID-19 u osoba zaraženih HIV-om koje su bile na antiretrovirusnoj terapiji bez sniženog broja limfocita CD4 djeluje imunogenično i sigurno (27).

Istraživanje je pokazalo da su seroprotekcija i serokonverzija u bolesnika sa transplantiranim bubregom dovoljno visoki i slični onima u zdravih osoba (28). U randomiziranom dvostruko zaslijepljenom kontroliranom istraživanju koje je provedeno u osoba sa transplantiranim bubregom, serokonverzija za pojedine serotipove PPSV23/PCV7 iznosila je između 13 % i 57 %, ovisno o metodi koja se koristila (29). Primjena COVID-19 cjepiva smanjuje incidenciju simptomatskog COVID-19 u primatelja solidnih organa za skoro 80 % (30).

Cijepljenje protiv gripe povezano je sa smanjenim mortalitetom te nepovoljnim ishodima vezanim uz infekciju u osoba sa malignim neoplazmama (31). Tone Nordoy i suradnici (32) su u svom istraživanju pokazali da su bolesnici sa malignomom koji su bili blaže do srednje imunokompromitirani odgovorajuće odreagirali na pneumokokno cjepivo i cjepivo protiv gripe. Bolesnici s rakom koji su primili punu shemu cjepiva protiv COVID-19 imali su ukupnu stopu serokonverzije od 94 %, sa solidnim tumorom od 98 %, dok sa hematološkim neoplazmama od 85 % (33).

Gore navedena istraživanja ističu važnost i učinkovitost cijepljenja imunokompromitiranih bolesnika.

## **2. Cijepljenje pojedinih skupina imunokompromitiranih bolesnika**

### **2.1. Cijepljenje bolesnika sa šećernom bolešću**

Prema Međunarodnoj dijabetičkoj federaciji u svijetu je u 2021. godini bilo 537 milijuna odraslih (20-79 g.) sa šećernom bolešću, a smatra se da će taj broj do 2030. narasti na 643 milijuna ljudi. Od toga 90 % čine osobe sa šećernom bolešću tip 2. Skoro polovica tih ljudi (240 milijuna) živi sa nedijagnosticiranom šećernom bolešću. Tri od četiri dijabetičara žive u zemljama s niskim ili srednjim prihodima (34).

Prema najnovijim podacima za 2022. godinu u Hrvatskoj ima 388 213 osoba sa šećernom bolešću od kojih 337 774 ima tip 2, a 37 468 tip 1, dok 12 482 osobe imaju neodređen tip bolesti, a 489 drugu vrstu. Novootkrivenih dijabetičara je u 2022. bilo 38 554, s najvećim udjelom bolesnika koji imaju tip 2. Smatra se da tek 60 % oboljelih ima postavljenu dijagnozu šećerne bolesti te da realan broj iznosi oko

500 000 ljudi. U 2021. godini šećerna bolest bila je 4. uzrok smrti u Hrvatskoj s proporcionalnim mortalitetom od 7,1 % (35).

Ti podaci, na razini svijeta, ali i Hrvatske, upozoravaju na velik udio osoba sa šećernom bolešću u općoj populaciji te da je bitna procijepljenost ovog dijela stanovništva kako bi se spriječile komplikacije infektivnih bolesti u ovoj vulnerabilnoj skupini pučanstva.

### 2.1.1. Preporuke za cijepljenje

Prema preporukama Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, uz obavezna cijepljenja kojima svatko podliježe, u Trogodišnjem planu imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom za 2022. – 2024. godinu navedena su preporučena cijepljenja za osobe oboljele od šećerne bolesti. Preporuča se cijepljenje protiv gripe svake godine prije početka sezone gripe (u jesen). Za cijepljenje protiv varičele ne izdvaja se posebno bolesnike sa šećernom bolešću nego osobe s bolestima koje kompromitiraju imunostni sustav kao preekspozicijsku profilaksu. Cijepljenje protiv HPV-a preporučeno je svoj djeci od osmog razreda osnovne škole do 25. godine života. Oba pneumokokna cijepljenja (konjugirano i polisaharidno) preporučena su oboljelima od šećerne bolesti (36).

Nakon prve doze pneumokoknog cijepljenja, pri primjeni polisaharidnog cijepljenja docijepljuju se samo imunokompromitirane i osobe s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom, jednom nakon pet godina. Ako je prva doza polisaharidnog cijepljenja primljena nakon 65. rođendana, onda se više ne preporuča docijepljivanje, neovisno o indikaciji. Ako osoba nije primila niti jednu dozu pneumokoknog cijepljenja, onda se prvo preporuča cijepljenje konjugiranim cijepljenjem te nakon najmanje dva mjeseca docijepljivanje polisaharidnim cijepljenjem. Ako je osoba primila polisaharidno cijepljenje, onda se konjugirano može dati minimalno nakon jedne godine. Ako je osobi potrebna druga doza polisaharidnog cijepljenja, može se dati minimalno dva mjeseca nakon konjugiranog i pet godina od primjene prve doze polisaharidnog cijepljenja (37).

Cijepljenje protiv COVID-19 također se preporuča bolesnicima sa šećernom bolešću. Primjenjuje se jedna doza varijantnog cijepljenja XBB.1.5 u jesen, neovisno o prethodnim cijepljenjima/oboljenjima te neovisno o vrsti prethodno primijenjenog cijepljenja. Jesenska doza se preporučuje najmanje šest mjeseci nakon prethodne doze/oboljenja od COVID-19. U odraslih koji su teško imunokompromitirani, preporučuju se dvije jesenske doze u razmaku od tri mjeseca, također neovisno o prethodnim oboljenjima/cijepljenjima od COVID-19. Prva jesenska doza bi također trebala slijediti minimalno šest mjeseci nakon prethodnog cijepljenja (38).

Prema preporukama CDC-a, odraslim dijabetičarima preporuča se cijepljenje protiv COVID-19 prema slijedećoj shemi: ako se nisu cijepili jednom dozom obnovljenog Pfizer-BioNTech/Moderna ili s dvije



doze obnovljenog Novavax u razmaku od osam tjedana; ako su primili cijepivo/cijepiva prije 12. rujna 2023. docjepljivanje s još jednom dozom bilo kojim cijepivom. Odrasle osobe koje su teže imunokompromitirane trebale bi pratiti slijedeću shemu cijepjenja: Moderna/Pfizer-BioNTech 1. doza, nakon 3 tjedna Pfizer-BioNTech ili nakon 4 tjedna Moderna 2. doza, te nakon 4 tjedna 3. doza, Novavax cijepivo, 1.doza i nakon 3 tjedana 2. doza. Kod osoba koje su primarno primili Janssen cijepivo preporuča se nakon 4 tjedna dodatna doza mRNA cijepiva. Ukoliko se osoba nije u potpunosti procijepila, treba se postupiti po ranije preporučenoj shemi. Također CDC naglašava da ako se osoba cijepila s tri ili više doza Pfizer-BioNTech/Moderna cjepivom, odnosno Novavax cjepivom jednom ili više puta, može se dati booster doza minimalno osam tjedana nakon prethodnog cijepjenja bilo kojim od ova tri cjepiva. Ako je osoba primila jednu ili više doza Janssenovog cijepiva, može primiti još jednu dozu Pfizer-BioNTech/Moderna/Novavax cjepiva minimalno osam tjedana nakon zadnjeg cijepjenja.

Američki CDC preporuča godišnje cijepljenje protiv gripe, najbolje u rujnu ili listopadu. Istovremeno sugeriraju odraslima cijepljenje protiv Tdap/Td svakih 10 godina.

Što se tiče prevencije invazivne pneumokokne bolesti, preporučuju odraslim osobama (dobi 19 – 64 godine) prema idućoj shemi:

- za osobe koje se još nisu cijepile:
  - cijepljenje jednom dozom PCV15 te nakon godinu dana docjepljivanje s PPSV23, ili
  - cijepljenje jednom dozom PCV20;
- za osobe koje su prethodno cijepljene jednom dozom PPSV23:
  - docjepljivanje jednom dozom PCV15 ili PCV20 nakon godinu dana;
- za osobe koje su prethodno cijepljene jednom dozom PCV13:
  - docjepljivanje jednom dozom PCV20 ili PPSV23 nakon godinu dana;
- za osobe koje su prethodno primile jednu dozu PCV13 i jednu dozu PPSV23:
  - ne treba cijepiti do 65. godine života.

Za osobe u dobi od 65 godina ili starije:

- za osobe koje se još nisu cijepile:
  - cijepljenje jednom dozom PCV15 te nakon godinu dana docjepljivanje s PPSV23, ili
  - cijepljenje jednom dozom PCV20;
- za osobe koje su prethodno cijepljene jednom dozom PPSV23:
  - docjepljivanje jednom dozom PCV15 ili PCV20 nakon godinu dana;
- za osobe koje su prethodno cijepljene jednom dozom PCV13:

- docjepljivanje jednom dozom PCV20 ili PPSV23 nakon godinu dana;
- za osobe koje su prethodno primile jednu dozu PCV13 u bilo kojoj dobi i PPSV23 prije 65. godine života:
  - PCV20 minimalno godinu dana nakon zadnjeg pneumokoknog cijepljenja, ili
  - PPSV23 pet godina nakon prethodne PPSV23 doze te minimalno osam tjedana od PCV13;
- za osobe koje su prethodno primile jednu dozu PCV13 u bilo kojoj dobi i PPSV23 nakon 65. godine života:
- procijeniti treba li primijeniti još jednu dozu PCV20 (ukoliko da, onda pet godina nakon zadnjeg pneumokoknog cijepljenja).

Ovisno o dobi i drugim čimbenicima, cijepljenja koja dolaze još u obzir su cijepljenje protiv varičele, hepatitisa B, HPV-a, MO-PA-RU i cijepljenje protiv zoster (39).

### 2.1.2. Procijepljenost

Villaroel i Vahratian (40) su odredili procijepljenost odraslog stanovništva sa šećernom bolešću prema reprezentativnim podacima američke Nacionalne zdravstvene ankete za 2015. godinu. Protiv influenze se u godini koja je prethodila istraživanju cijepilo ukupno 61,6 % odraslih dijabetičara pri čemu je procijepljenost rasla sa dobi (41,4 % u dobnoj skupini 18 – 44 godine, 51 % u dobnoj skupini 45 – 59 godina, 69,1 % u dobnoj skupini 60 – 74 godine te 74,5 % u dobi ≥ 75 godina), imovinskim stanjem (50,9 % u siromašnih, 57,8 % u srednjoj imovinskoj kategoriji, 65,9 % u dobrostojećih) te ovisno o rasi (51,1 % u Crnaca, 53,9 % u Hispanaca, 65,3 % u Bijelaca te 71,1 % u Azijata).

Prema istoj toj anketi, protiv pneumokoka se cijepilo 52,6 % odraslih dijabetičara. Kao i kod gripe, procijepljenost se povisivala sa dobi (27,5 % u dobnoj skupini 18 – 44 godine, 38,4 % u dobnoj skupini 45 – 59 godine, 60 % u dobnoj skupini 60 – 74 godine te 74,2 % u dobi ≥ 75 godina), imovinskim stanjem (42,2 % u siromašnih, 51,5 % u srednjoj imovinskoj kategoriji, 55,7 % u dobrostojećih) te ovisno o rasi (60,1 % u Bijelaca, 44,3 % u Azijata, 40,8 % u Crnaca te 36,8 % u Hispanaca).

Protiv HBV sa tri doze je bilo procijepljeno 17,1 % odraslih dijabetičara. No za razliku od prethodna dva cijepljenja, kod hepatitisa B se smanjivala procijepljenost sa dobi (30,2 % u dobnoj skupini 18 – 44 godine, 21,9 % u dobnoj skupini 45 – 59 godine, 14,8 % u dobnoj skupini 60 – 74 godine te 7 % u dobi ≥ 75 godina), imovinskim stanjem (13,6 % u siromašnih, 14,3 % u srednjoj imovinskoj kategoriji, 19,1 % u dobrostojećih) te ovisno o rasi (24,9 % u Azijata, 18,3 % u Crnaca, 16,9% u Hispanaca te 16,4 % u Bijelaca).

Protiv zosteru je bilo procijepljeno 27,2 % odraslih dijabetičara  $\geq 60$  godina (25,2 % u dobnoj skupini 60 – 74 godine, 31,7 % u dobi  $\geq 75$  godina). Procijepljenost je iznosila 32 % u Bijelaca, 22,2 % u Azijata, 18,3 % u Hispanaca te 13 % u Crnaca. 16,1 % iznosila je u siromašnih, 20 % u srednjoj imovinskoj kategoriji te 31,9 % u dobrostojećih.

Iz rada se vidi da se procijepljenost protiv pojedinih bolesti povećava s dobi, osim u slučaju cijepljenja protiv HBV. S obzirom na rasu azijati i bijelci su bili najbolje procijepljeni, osim u slučaju hepatitis B-a gdje su bijelci bili najgore procijepljeni. Kod svih cijepljivih se primjetila bolja procijepljenost u ovisnosti sa primanjima: što su ljudi bili imućniji, to je bila bolja procijepljenost. Među spolovima je bila otprilike podjednaka procijepljenost.

Lise Boey i suradnici (41) su istraživali procijepljenost rizičnih skupina, uključujući bolesnike sa šećernom bolešću tip 1 i tip 2. U svih bolesnika samo 9,8% ih je bilo potpuno procijepljeno preporučenim cijepljivima (isključujući pertusis i hepatitis B). Prema vrsti cijepljivih dobivena je slijedeća distribucija: za DI-TE procijepljenih je bilo 26 % bolesnika sa šećernom bolešću tip 1 i 30,5 % bolesnika sa šećernom bolešću tip 2, za pertusis 12,7 % odnosno 16,4 %, za influenzu 22,5 % odnosno 48 % te za pneumokok 4 % odnosno 24,3 %.

U svih bolesnika, manja tjelesna aktivnost tijekom tjedna bila je povezana sa nižom procijepljenošću protiv pertusisa. Za influenzu je utvrđeno da je bolja procijepljenost bila u dobnim skupinama 4 – 64 godine i  $\geq 65$  godina te fizički među tjelesno aktivnijim bolesnicima. Što se tiče pneumokoknog cijepljivog, osobe u dobi od  $\geq 65$  godina te bivši pušači bili su bolje procijepljeni.

U najčešće razloge necijepljenja za pojedina cijepljiva ispitanici su naveli:

- za DI-TE cijepljivo: 38 % ih nije bilo informirano o preporuci za cijepljenje, 29 % ih je zaboravilo cijepiti se;
- za gripu: 41 % ih se planiralo cijepiti, 13 % je bilo zabrinuto radi sigurnosti cijepljivih, 6% ih nije razumjelo važnost cijepljenja, a 9 % ih je bilo protiv cijepljenja;
- za pneumokok: čak 89 % ispitanika nije bilo upoznato s preporukom za to cijepljenje.

Za cijepljenje protiv gripe je njih 71 % dobilo preporuku (60 % od liječnika obiteljske medicine, a 30 % od nekog drugog specijaliste); za cijepljenje protiv pneumokoka njih 29 % (48 % od liječnika obiteljske medicine, a 47% od nekog drugog specijaliste). Ostali izvori informacija i preporuka za cijepljenje bili su drugi zdravstveni djelatnici, članovi obitelji i prijatelji.

U objašnjenju za slabiju procijepljenost autori navode kako se u Belgiji većina bolesnika s kroničnim bolestima prati od strane specijalista koji često zanemaruju preporuke za cijepljenje. Glede niske procijepljenosti dijabetičara protiv pneumokoka u Belgiji, navodi se da oni nisu specifično navedeni kao populacija kojoj se preporuča cijepljenje. U svrhu povećanja procijepljenosti, smatraju kako bi trebalo bolje pratiti cijepni status te centralizirati podatke registrom koji je lako dostupan i bolesniku i liječniku

(manje od 70% ih je imalo potvrdu o bilo kojem cijepljenju). Liječnici bi također trebali djelovati na čimbenike koji utječu na necijepljenje, kao što su dvojbe oko učinkovitosti i štetnosti cjepiva te neinformiranost o preporukama za cijepljenje. Prilagodba imunizacijskih programa lokalnim barijerama te edukacija zdravstvenih djelatnika o cjepivima radi podizanja svijesti o važnosti cijepljenja mogli bi pozitivno utjecati na povećanje cijepnog statusa rizičnih skupina.

Galanos i suradnici proveli su istraživanje o procijepljenosti bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 analizom podataka o godišnjoj procijepljenosti protiv gripe, pneumokoka (PCV13 i PPSV23), VZV-a, hepatitisa B, DI-TE-PER i MO-PA-RU. S vremenom je rasla procijepljenost protiv gripe (2018. godine 57,8 %, 2019. godine 73,6 %, 2020. godine 82,5 %) te je ona bila veća u osoba dobi od  $\geq 60$  godina nego u mlađih (2018.: 63,4 % vs 30,3 %, 2019.: 78,7 % vs 54 %, 2020.: 85,5 % vs 71,1 %). Što se tiče komorbiditeta, oni sa  $\geq 3$  komorbiditeta imali su 1,97 puta veću vjerojatnost biti cijepljeni protiv gripe nego oni sa  $< 3$  komorbiditeta. Što se tiče cijepljenja protiv pneumokoka, 67,2 % ispitanika bilo je cijepljeno s PCV13, a 20,4 % s PPSV23. Bolesnici  $\geq 65$  godina bili su bolje procijepljeni od mlađih (73% vs 55,6%), kao i oni sa  $\geq 3$  komorbiditeta. Procijepljenost dijabetičara s kroničnom plućnom bolesti bila je 29,4 %, a većina je primila oba cjepiva (PCV13 i PPSV23). Bitno je naglasiti kako je u ispitanika koji se redovito cijepu protiv gripe bila 3,8 puta veća procijepljenost i s PCV13, osobito u bolesnika  $\geq 65$  godina te oni koji se duže liječe zbog šećerne bolesti tip 2. Procijepljenost protiv zosteru iznosila je 26,3 %, a među njima je udio  $\geq 60$  godina bio 79,6 %. U ispitanika rođenih prije 1970. njih 86,4 % je bilo cijepljeno protiv MO-PA-RU. Izrazito malo se ispitanika cijepilo protiv ostalih cjepiva, 1,9 % protiv DI-TE-PER, a svega 1,1 % protiv HBV.

Zanimljivi su zaključci autora o razlozima niske stope procijepljenosti. Kao glavni razlog niže procijepljenost protiv pneumokoka smatraju manjak znanja i informiranosti o pneumokoknom cjepivu, kao i nedostatak svijesti o rizicima zosteru i mogućnostima prevencije zosteru cijepljenjem. Razlog niske procijepljenosti protiv tetanusa možda je dugi interval između pojedinih booster doza (svakih 10 godina). Autori zaključuju da bi procijepljenost bila bolja kada bi liječnici informirali svoje bolesnike o postojanju pojedinih cjepiva i mogućnostima prevencije te tako u javnosti podizali svijest o prednostima cijepljenja, osobito rizičnih skupina. Zanimljivo je da su autori zaključili da je pojava pandemije COVID-19 pozitivno utjecala na povećanje procijepljenosti protiv gripe i pneumokoka, vjerojatno zbog podizanja svijesti o prednostima cijepljenja u prevenciji zaraznih bolesti (42).

U Tajlandu su od 2010. do 2018. proveli retrospektivno kohortno istraživanje o procijepljenosti bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 protiv gripe i pneumokoka. Opća stopa procijepljenosti protiv gripe iznosila je 39,6 %, protiv pneumokoka 17,4 %, a s oba cjepiva bilo je cijepljeno svega 13,7 % ispitanika. Od 2010. do 2018. godine procijepljenost protiv gripe porasla je sa 32,9 % na 52,2 %, dok je procijepljenost protiv pneumokoka ostala relativno stabilna (manje od 20%). Udio bolesnika koji su primili oba cjepiva varirao je u tom razdoblju između 0 i 44 %, a procijepljenost je bila bolja što su bolesnici bili starije životne dobi. Također je utvrđeno da je u bolesnika s više komorbiditeta

procijepljenost bila bolja, iako nedovoljna: u onih s 1-2 komorbiditeta procijepljenost protiv gripe bila je 21,9 %, protiv pneumokoka 2,6 %, a s oba cjepiva 1,3 %, dok je u onih s  $\geq 5$  komorbiditeta procijepljenost protiv gripe bila 47 %, protiv pneumokoka 24,3 %, a s oba cjepiva 20,2 %. Nađena je i povezanost cijepjenja s BMI-om: najniža procijepljenost protiv gripe (30,4 %) utvrđena je u dijabetičara s BMI-om  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  dok je najniža procijepljenost protiv pneumokoka (16,6 %) utvrđena je u dijabetičara s BMI-om od  $\geq 30$ . Multivarijantna analiza pokazala je kako su starija dob, dulje trajanje bolesti ( $\geq 15$  godina), prisutnost KOPB te veći broj komorbiditeta ( $\geq 3$ ) povezani s cijepjenjem s oba cjepiva. Autori naglašavaju važnost aktivnijeg pristupa cijepljenju mlađih dobnih skupina odraslih dijabetičara koji bi trebali dobivati više informacija o važnosti cijepjenja, osobito od svojih obiteljskih liječnika. Ističu kako bi uvođenje savjetovanja o cijepljenju te telemedicine i cijepjenja kod kuće mogli pozitivno utjecati na podizanje razine svijesti i stope procijepljenosti (43).

Jedno je istraživanje u SAD-u pokazalo da je procijepljenost protiv gripe u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću viša nego u odraslih bez šećerne bolesti (64,8 vs 43,9 %). Zapravo, dijabetičari su u svim socioekonomskim kategorijama i pristupu zdravstvenoj njezi bili bolje procijepljeni od osoba bez dijabetesa. Bivarijantnom analizom se pokazalo da su među dijabetičarima bolje procijepljeni oženjeni u odnosu na udovce/rastavljene i neoženjene (67,5 vs 66,9 vs 52,5 %), oni sa visokom stručnom spremom u odnosu na višu i srednju (74,8 vs 64,1 vs 64,4 %), nezaposleni u odnosu na zaposlene (70,6 vs 55,8 %), oni sa boljim primanjima u odnosu na siromašne (66,3 vs 51,9 %). Osim toga Bijelci su bili bolje procijepljeni od Crnaca, a oni  $\geq 65$  godina bolje od mlađih. U svim dobnim skupinama dijabetičari su bili bolje procijepljeni u odnosu na osobe bez šećerne bolesti (44).

Istraživanje provedeno na 4540 osoba sa i 27 728 osoba bez dijabetesa također je pokazalo da je opća procijepljenost u dijabetičara viša (50 %) u odnosu na osobe bez dijabetesa (38,2 %). Multivarijantnom logističkom regresijom analizirana je procijepljenost protiv gripe u četiri skupine ispitanika: dijabetičara  $< 65$  godina vs  $\geq 65$  godina te osoba bez dijabetesa  $< 65$  godina vs  $\geq 65$  godina. U sve četiri skupine ispitanika starija životna dob i zdravstveni pregled u protekle dvije godine bili su čimbenici povezani s vjerojatnošću cijepjenja. Visok BMI, nerizična konzumacija alkohola i viši obiteljski prihodi bili su povezani s boljom procijepljenošću u dijabetičara  $< 65$  godina. Uočen je linearni porast procijepljenosti od 40. do 64. godine života, a još nagliji porast u dobi od 65. na  $\geq 75$  godina, i u dijabetičara i osoba bez dijabetesa. Veća je bila vjerojatnost procijepljenosti u žena s dijabetesom starije životne dobi u odnosu na muškarce. To se može objasniti činjenicom da žene više preferiraju zdravi način života i informiranije su o zdravlju i prevenciji bolesti od muškaraca. Kao i ostali autori, i u ovom radu naglašava se važnost podizanja svijesti i javnozdravstvenih kampanja o cijepljenju u dijabetičara. Procijepljenost svih rizičnih skupina pa i dijabetičara mogli bi povećati sustavi praćenja cijepjenja pojedinca kao i dostupnost besplatnog cijepjenja za rizične skupine te financijsko nagrađivanje liječnika koji potiču cijepljenje (45).

Istraživanje provedeno u 11 europskih zemalja pokazalo je da je među dijabetičarima procijepljenost protiv gripe bila najbolja u Nizozemskoj (79,1 %), potom flandrijskom dijelu Belgije (66,3 %), valonijskom dijelu Belgije (63,7 %), Italiji (62,4 %), Španjolskoj (61,3 %), Francuskoj (52,6 %), Švicarskoj (50,3 %), Njemačkoj (48,7 %), Švedskoj (42,9 %), Danskoj (39,9 %), Austriji (38,2 %) te najmanja u Grčkoj (21,8 %). Ukupna procijepljenost dijabetičara u navedenim europskim zemaljama bila je 54,3 %. Slične rezultate pokazali su i podaci za ostale rizične skupine. što navodi na zaključak da u većini tih zemalja dijabetičari nisu značajnije skloniji cijepljenju od osoba bez dijabetesa, kao i osoba s drugim kroničnim bolestima. Autori zaključuju da bolesnikovo shvaćanje gripe kao teške bolesti te dominantnija uloga obiteljskih liječnika unutar zdravstvenog sustava (kao npr. u Nizozemskoj) bitno utječe na cijepljenje rizičnih skupina te na razlike u procijepljenosti među ovim zemljama (46).

Istraživanje provedeno u Španjolskoj pokazalo je da se 2013. godine 65,7 % bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 cijepilo protiv gripe, a 23,3 % protiv pneumokoka. Među bolesnicima koji su se cijepili češće se radilo o osobama starije životne dobi, oženjenima sa nižim stupnjem obrazovanja, osobama koje žive zdravijim načinom života (nepušači i neredoviti konzumenti alkohola) te osobama s više komorbiditeta (najčešće hipertenzijom i KOPB). Oni bolesnici koji su primili pneumokokno cijepivo češće su se cijepili i protiv gripe u istom razdoblju.

Procijepljenost je bila bolja u onih koji su imali komplikacije dijabetesa (srčana bolest, neuropatija, retinopatija, amputacije, periferna vaskularna bolest). Najčešći razlozi za cijepljenje bili su preporuka liječnika vezana uz dob (49,7 %) i kronična stanja (43,9 %), a za necijepljenje da se ne smatraju rizičnima (41,6 % u muškaraca, 29,8 % u žena), strah od nuspojava (32,5 % u žena, 20,2 % u muškaraca), vjerovanje u neučinkovitost cjepiva (8,7 %), vjerovanje da je gripa blaga bolest (2,9 %) te da cijepivo može izazvati gripu (2,2 %) (47).

U većem broju istraživanja životna dob se pokazala kao važan čimbenik koji utječe na procijepljenost. Naime, osobe starije životne dobi češće imaju kronične bolesti te češće posjećuju liječnika što stvara priliku da im nadležni liječnik preporuči cijepljenje. Međutim, jedan broj bolesnika prati se kod liječnika subspecijalista koji često propuste svojim bolesnicima preporučiti cijepljenje. Subspecijalisti bi trebali savjetovati svoje bolesnike i o važnosti cijepjenja u prevenciji zaraznih bolesti te ih uputiti na mjesta gdje se mogu cijepiti (48).

Što se tiče procijepljenosti bolesnika sa šećernom bolešću tip 2 protiv COVID-19, jedno je istraživanje pokazalo da je ukupna procijepljenost jednom dozom iznosila 84,8 %, a s dvije doze 55,5 %, dok ih 15,2% uopće nije bilo cijepljeno. Što se tiče osobina cijepljenih osoba, pokazala se značajna povezanost cijepjenja sa spolom i dobi. Naime, muškarci su češće bili cijepljeni od žena (88,5 vs 81,9 %), a mlađi češće od starijih ( $\leq 40$  godina 88,7 % vs  $\geq 80$  godina 70,9 %) (49).

## 2.2. Cijepljenje bolesnika zaraženih HIV-om

Od početka pandemije HIV/AIDS-a 85,6 milijuna osoba zaraženo je HIV-om od kojih je do sada 40,4 milijuna umrlo. Najveći problem HIV-infekcija predstavlja na području Afrike jer se smatra da je 3,2 % afričke populacije zaraženo HIV-om što predstavlja više od dvije trećine svih zaraženih HIV-om u svijetu (50).

U Hrvatskoj je od 1985. do 2022. evidentirano 2017 osoba zaraženih HIV-om od kojih je 256 umrlo zbog posljedica HIV-bolesti. Većina osoba zaraženih HIV-om u Hrvatskoj su muškarci (89 %), a najčešća dobna skupina u kojoj se bolest dijagnosticira je ona od 25 – 44 godine. Najčešći putevi prijenosa su spolni odnos između muškaraca, heteroseksualni spolni odnos i intravensko korištenje droga (51).

### 2.2.1. Preporuke za cijepljenje

U trogodišnjem planu imunizacije za Hrvatsku (36), osobama zaraženim HIV-om obavezno je cijepljenje s tri doze cjepiva protiv HBV kao i cjepivo protiv sezonske gripe svake jeseni. Za pneumokokno cjepivo vrijedi ista preporuka kao i za osobe sa šećernom bolešću (37). Za cjepivo protiv VZV nije direktno navedeno „za osobe sa HIV-infekcijom“ nego za osobe s bolestima koje kompromitiraju imunološki sustav u stanju remisije kao preekspozicijska profilaksa (36). Cijepljenje protiv HPV-a je svima preporučeno od osmog razreda osnovne škole do 25. godine života (36). Cjepivo protiv COVID-19 također se preporuča osobama zaraženim HIV-om po istoj shemi kao i za dijabetičare (38).

U Americi se osobama zaraženim HIV-om uz cijepljenje protiv COVID-19 prema smjernicama CDC-a (39) preporuča i cijepljenje protiv hepatitisa A s dvije (po shemi 0, 6–12 mjeseci za Havrix ili 0, 6–18 mjeseci za Vaqta) ili tri doze (po shemi 0, 1, 6 mjeseci za Twinrix). Nakon 1–2 mjeseca od preporučene sheme savjetuju određivanje protutijela te docijepljivanje ako je broj CD4+ limfocita iznad 200 stanica/mm<sup>3</sup>. Za hepatitis B preporuča se cijepljenje s dvije (po shemi 0, 1 mjesec za Heplisav-B) ili tri doze (po shemi 0, 1, 6 mjeseci za Engerix-B 40 mcg, Recombivax HB 20 mcg i Twinrix). I u slučaju cijepljenja protiv HBV trebalo bi se 1–2 mjeseca nakon cijepljenja odrediti titar protutijela te docijepiti ako titar nije zadovoljavajuć. Cjepivo protiv HPV-a preporuča se mladima od 9. do 26. godine života u tri doze (po shemi 0, 1–2, 6 mjeseci). Protiv gripe se preporuča redovito godišnje cijepljenje inaktiviranim ili rekombinantnim cjepivom, a osobama > 65. godine života cijepljenje s adjuvantnim cjepivom ili cjepivom s višom dozom antigena. Živo atenuirano cjepivo protiv gripe je kontraindicirano u osoba zaraženim HIV-om. Za prevenciju meningokokne bolesti osobama zaraženim HIV-om preporuča se odraslim osobama dvije doze kvadrivalentnog meningokoknog konjugiranog cjepiva u

razmaku od osam tjedana uz docjepljivanje svakih 5 godina. Primjena MenB cijepljiva zasada nije rutinski preporučena osobama zaraženim HIV-om. Svim osobama zaraženima HIV-om koje imaju mogućnost zaraze majmunskim boginjama prema kriterijama CDC-a ili zatraže cjevivo, trebalo bi se preporučiti cijepljenje živim atenuiranim nereplicirajućim cjevivom protiv majmunskih boginja s dvije doze u razmaku od 28 dana. Za prevenciju pneumokokne bolesti preporuča se PCV25 ili PCV20 cjevivo. Ako se koristilo PCV15, onda se daje PPSV23 osam tjedana kasnije. Osobe koje su primile PCV13 i PPSV23 (eventualno se može u zajedničkom kliničkom odlučivanju odlučiti za još dozu PSV20 (najmanje 5 godina od zadnjeg pneumokoknog cijepljenja)). Za osobe koje su primile PCV13 i PPSV23, a bili su mlađe od 65 godina, onda se preporuča doza PCV20/PPSV23 minimalno 5 godina od zadnjeg pneumokoknog cijepljenja. Čak i ako su primili dvije doze PPSV23 prije 65. godine, preporuča se još treća i finalna doza u dobi od  $\geq 65$  godina (najmanje 5 godina nakon zadnjeg pneumokoknog cijepljenja). Osobe koje su samo primile PPSV23 mogu primiti PCV15/20 godinu dana nakon zadnjeg pneumokoknog cijepljenja. Osobe koje su samo dobile PCV13 trebale bi dobiti PCV20 godinu dana nakon ili PPSV23 minimalno osam tjedana nakon te završiti shemu po maloprije navedenim smjernicama. Vezano za DI-TE-PER, osobama koje nisu primile primarnu seriju cjepljiva preporuča se cijepljenje po shemi 0 (Tdap), 4 tjedna (Td/Tdap), 6 – 12. mjeseci (Td/Tdap) od zadnjeg Td/Tdap cjepljiva. Za osobe od  $\geq 11$  godina preporuča se doza primjena Tdap cjepljiva pa docjepljivanje svakih 10 godina Td cjevivom. Trudnicama sa HIV-om se preporučuje u svakoj trudnoći između 27. i 36. gestacijskog tjedna primjena jedne doze Tdap cjepljiva. Osobama koje nisu imune protiv VZV preporuča se primjena dvije doze cjepljiva protiv VZV u razmaku od tri mjeseca. Vrijednost CD4 ispod 200 stanica/mm<sup>3</sup> je kontraindikacija za primjenu cjepljiva protiv VZV. Odraslim osobama se preporuča primjena dvije doze rekombinantnog zoster cjepljiva (po shemi 0, 2–6 mjeseci), po mogućnosti nakon što je postignuta dobra kontrola HIV-infekcije primjenom HAART-a ili je postignuta vrijednost CD4+ limfocita od najmanje  $\geq 200$  stanica/mm<sup>3</sup>. Cjevivo protiv MO-PA-RU je preporučeno u dvije doze u razmaku od mjesec dana samo u osoba koje imaju broj CD4  $\geq 200$  stanica/mm<sup>3</sup>, nisu trudne, te nisu imunizirane. Ako se cijepljenjem nije postigao razvoj imunosti, treba ponoviti cijepljenje po shemi s dvije doze (52).

### 2.2.2. Procijepljenost

Valour i sur. (53) su u svom presječnom istraživanju pratili 2467 osoba zaraženih HIV-om te odredili njihov cijeplni status. Što se tiče serološkog statusa na HBV, njih 5,3 % imalo je detektirajući HBs antigen, 8,2 % anti-HBc protutijela, dok ih je 34,7 % imalo razriješenu infekciju HBV-om. Od ostalih 1257 bolesnika, najmanje jednu dozu cjepljiva protiv HBV-a primilo je 61,9 % bolesnika, dok ih se 19,4 % uopće nije cijeplilo. Svega ih je 51,1 % imalo zadovoljavajuću razinu anti-HBs protutijela. Osobe koje su imale dodatne čimbenike rizika (muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima (MSM)),



kronična bolest jetre, intravenski ovisnici) bili su bolje procijepljeni od ostalih (73,2 vs 51,9 %), i to: MSM 75,5 %, bolesnici s cirozom jetre 50 %, a intravenski ovisnici 37 %.

Izuzmu li se bolesnici koji su prirodno imunizirani protiv HAV-a, njih 47,4 % bilo je cijepljeno protiv HAV-a. Kao i kod HBV-a, oni koji su imali dodatne indikacije za cijepljenje (kronična bolest jetre, MSM) bili su bolje procijepljeni (54,2 vs 36,2 %), i to: MSM populacija 54,5 %, a bolesnici s cirozom jetre 47,1 %. Njih 64,6 % bilo je cijepljeno pneumokoknim cjeplivom, 30,9 % cjeplivom protiv sezonske gripe, te 48,3 % cjeplivom protiv pandemijske gripe H1N1 (2009). Dok su osobe s dodatnim čimbenicima rizika bolje bile procijepljene protiv pneumokoka (71 vs 63,1 %) i sezonske gripe (36,3 % vs 29,3 %), za pandemijsku gripu H1N1 (2009) (49,2 vs 48,1 %) to nije bio slučaj. Čimbenici koji su značajnije bili povezani s cijepljenjem protiv HBV-a bili su mlađa životna dob, muški spol te MSM, dok je za cijepljenje protiv HAV-a bio samo muški spol. Starija životna dob bila je povezana s većom procijepljenošću protiv sezonske i pandemijske gripe.

U desetogodišnjem retrospektivnom kohortnom istraživanju provedenom u Grčkoj, od 1210 bolesnika zaraženih HIV-om čak njih 79 % bilo je cijepljeno protiv pneumokoka. Niži stupanj obrazovanja, odsutnost osiguranja i intravensko korištenje droga negativno su korelirali s cijepnim statusom. Što se tiče cijepljenja protiv HBV-a, njih 27,1 % bilo je prirodno imunizirano, 21,8 % ih se prije istraživanja cijepilo, a od preostalih se naknadno cijepilo 73,6 %. Starija dob, niži stupanj obrazovanja, nedostatak osiguranja, IVDU, ne korištenje HAART-a, te cijepljenje nakon 2010. bilo je povezano s lošijom procijepljenošću. Protiv HAV-a bilo je cijepljeno 73,6 % ispitanika. Niže obrazovanje, nedostatak osiguranja te cijepljenje nakon 2010. bili su povezani s lošijom procijepljenošću. MSM populacija je bila bolje procijepljena. Protiv sezonske gripe bilo je cijepljeno 39 % ispitanika. Ovo istraživanje pokazuje kako socioekonomski čimbenici utječu na procijepljenost ove rizične skupine te naglašavaju potrebu za boljom komunikacijom između zdravstvenih radnika i vulnerabilnih skupina te bolju zdravstvenu edukaciju (54).

Lise Boey i sur. (41) istražili su procijepljenost osoba zaraženih HIV-om u Belgiji od kojih je 46,9 % pripadalo MSM populaciji. Procijepljenost protiv pertusisa iznosila je 3,5 %, protiv HBV 24,4 %, protiv difterije i tetanusa 30,3 %, , protiv gripe 43,8 %, a protiv pneumokoka čak 72,6 %. Od svih rizičnih skupina uključenih u ovo istraživanje (bolesnici sa šećernom bolešću tip 1 i 2, kroničnom bolesti bubrega, KOPB, zatajenjem srca, primatelji solidnih organa), bolesnici s HIV-om bili su najbolje procijepljeni protiv pneumokoka, ali slabije protiv HBV-a.

Jedno je istraživanje provedeno u Njemačkoj među osobama zaraženim HIV-om u dobi > 50 godina pokazalo stopu procijepljenosti protiv meningokokne bolesti od 51 %, protiv pneumokoka od 66,3 %, protiv HAV-a od 69,3 %, protiv HBV-a od 75,3 %, protiv gripe od 77,1 %, a protiv DI-TE-PER-a od 84,6 %. Niti jedno cjeplivo nije primilo 5 % ispitanika, a 20 % ih je bilo potpuno procijepljeno. U

komparaciji s općom populacijom, procijepljenost osoba zaraženim HIV-om bila je u svim dobnim skupinama i za svako cijeplivo mnogo veća (55).

Nekoliko čimbenika bilo je povezano s većom procijepljenošću među kojima homo-biseksualnost te broj CD4+ stanica  $> 200/\text{mm}^3$ . Dok je homo-/biseksualnost u muškaraca bila povezana s većom stopom cijepljenja, za homo-/biseksualne žene se pokazalo upravo suprotno. Osobe koje su se kontrolirale kod privatnih liječnika bile su bolje procijepljene od osoba liječenih u državnim bolnicama, vjerojatno zbog drugačijeg ili boljeg pristupa privatnika svojim bolesnicima. Biti u stalnoj vezi također je bio čimbenik koji se pozitivno povezivao s cijepljenjem, što se može protumačiti boljom socijalnom podrškom bolesniku.

U njemačkom istraživanju provedenom 2018. godine utvrđeno je da je 76,5 % bolesnika s HIV-infekcijom cijepljeno protiv sezonske gripe pri čemu je više cijepljenih bilo među onima u dobi  $> 60$  godina u odnosu na mlađe (83,3 vs 75,6 %), 64,9 % protiv hepatitisa A, 64,3 % protiv HBV-a (23,5 % je imalo infekciju u prošlosti), samo 3 % protiv meningokoka, a 77,4 % protiv pneumokoka (58,5 % je primilo PCV13 i polisaharidno cijeplivo, 27,5 % samo PCV13, dok ih je 14 % bilo cijepljeno samo sa PPSV23). Nitko nije bio cijepljen protiv HPV-a. U usporedbi s općom populacijom, u ovom su istraživanju osobe zaražene HIV-om bile skoro dvostruko više procijepljene (64,3 vs 32,9 %). Starija životna dob bila je povezana s većom procijepljenošću protiv gripe (56).

Harrison i sur. (57) su u istraživanju provedenom 2015. među osobama zaraženim HIV-om u Beču utvrdili prosječnu procijepljenost protiv gripe od 11,9 % pri čemu su najveću stopu procijepljenosti od 20,8 % imali ispitanici u dobnoj skupini 55 – 86 godina. Veća je bila procijepljenost među ispitanicima čiji su se bližnji također bili cijepljeni, kao i među onima koji su informacije o cijepljenju dobivali od svoga liječnika. Bolesnici koji su preporuku za cijepljenje dobili od svoga obiteljskog liječnika imali su 13,2 puta veću vjerojatnost da budu cijepljeni, a koji su preporuku za cijepljenje dobili od specijaliste za HIV 12,7 puta veću vjerojatnost. Preporuke od liječnika ostalih specijalnosti su također bile statistički značajno povezane s većom vjerojatnosti da bolesnici budu cijepljeni.

Jedno istraživanje u SAD-u je pokazalo nisku stopu procijepljenosti nedavno zaraženih osoba s HIV-om protiv meningokoka. Nakon 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze HIV-infekcije s jednom ili više doza meningokoknog MenACWY cjepliva cijepilo se svega 10,6 % ispitanika, nakon 18 mjeseci 12,9 %, a nakon 24 mjeseca 16,3 %. Najčešće su bili cijepljeni od specijaliste infektologa (25,5 %), specijaliste interne medicine (20,4 %), a potom obiteljskog liječnika (17,2 %). Čimbenici koji su bili statistički značajno povezani s većom stopom procijepljenosti protiv meningokoka bili su primitak pneumokoknog cjepliva, preventivni posjet liječniku, te muški spol (60).

U retrospektivnom istraživanju provedenom u Kataloniji, Kwakye Nomah i sur. (61) ispitali su procijepljenost osoba zaraženih s HIV-om protiv COVID-19. Ukupno je 66,6 % ispitanika primilo najmanje jednu dozu cjepliva protiv COVID-19 od čega je 69,9 % bilo potpuno procijepljeno, dok ih je

30,1 % dobilo samo jednu dozu. Žene su bile manje cijepljene od muškaraca (62,3 % vs 67,5 %) dok je medijan dobi bio viši u cijepljenih u odnosu na necijepljene (49 vs 40,8 godina). U necijepljenih je udio migranata bio veći. Procijepljenost je bila nešto viša u intravenskih ovisnika u odnosu na MSM i hetero-/bi-/homoseksualce ženskog spola (69,5 vs 67,4 vs 63 %). Isto je istraživanje pokazalo da je COVID-19 bio češći u necijepljenih. Multivarijatna analiza pokazala je da su čimbenici povezani s boljom procijepljenošću bili: viša životna dob, muški spol, pripadnost MSM skupini te veći broj komorbiditeta. Osobe zaražene HIV-om u dobi od  $\geq 60$  godina bile su slabije procijepljene u usporedbi sa općom populacijom (80 vs 98,1 %).

### **2.3. Cijepljenje bolesnika s presadcima organa**

*The Global Observatory on Donation and Transplantation* (GODT) je baza podataka nastala iz suradnje SZO-a i španjolskog ministarstva zdrastva koja predstavlja najopsežniji izvor svjetskih podataka o aktivnostima vezanim uz donacije i presađivanje organa. Prema njihovim podacima, u 2022. godini provedeno je 157 494 presađivanja organa što iznosi 431 presađivanja dnevno, odnosno 18 presađivanja po satu. Najviše je presađeno bubrega (102 090), pa jetri (37 436), srca (8 988), pluća (6 784), gušterači (2 026) te tankih crijeva (170). U odnosu na 2021. godinu, to predstavlja porast od 9,1 % (62).

Prema preliminarnom izvješću Nacionalnog transplantacijskog programa, u Hrvatskoj je 2022. godine ukupno presađeno 255 organa: 112 bubrega, 89 jetri, 38 srca, 10 pluća i 6 gušterača. Stopa presađivanja s umrlih darivatelja za 2022. godinu na iznosila je 60,6 na milijun stanovnika što je iznad prosjeka Eurotransplanta (41,2 na milijun stanovnika). Ukupna stopa transplantacija za 2022. iznosila je 65,4 na milijun stanovnika. Za procijepljenost te specifične populacije, bitan je podatak i o broju bolesnika koji se nalazi na listi čekanja što se u odnosu na 2021. u 2022. godini povećalo za 16 % (63).

#### **2.3.1. Preporuke za cijepljenje**

Hrvatska nema službene smjernice za cijepljenje kandidata/primatelja solidnih organ. Međutim, iz trogodišnjeg programa imunizacije (36) mogu se iščitati preporuke za neka cjepiva i neke posebne skupine. Tako se za hepatitis B navodi da se obavezno moraju cijepiti osobe na hemodijalizi uz godišnje određivanje titra anti-HBs protutijela te docijepljivanje ako je titar manji od 10 IU/L. Cijepljenje protiv gripe, pneumokoka, H. influenze tip B, varicele, COVID-19 preporuča se svim osobama s kroničnim bolestima i oštećenjem imunološkog sustava, što se odnosi i na bolesnike s presadcima organa. Cjepivo protiv meningokokne bolesti preporučeno je u splenektomiranih te osoba s poremećajem komplementa, uključujući i terapiju ekulizumabom i ravulizumabom dok se cijepljenje protiv hripavca preporuča osobama s povećanim rizikom te nakon presađivanja koštane srži, dok se ne navode drugi oblici

presađivanja. Cijepljenje protiv hepatitisa A preporuča se osobama s medicinskom indikacijom, što je pojam koji se vrlo široko može definirati (38).

Radna grupa za infektivne bolesti Američkog društva za transplantaciju (AST ID COP, od engl. *American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*) objavila je novu verziju smjernica za cijepljenje kandidata za presađivanje i primaocce presađivanja prema kojoj se cijepljenje preporuča prije terminalnog stadija zatajenja organa i presađivanja organa kada se očekuje bolja imunogeničnost cjepiva. Status procijepljenosti bi se trebao provjeriti pri prvom dolasku u transplantacijsku ustanovu te pri stavljanju na listu čekanja. Živa cjepiva su nakon transplantacije kontraindicirana, dok bi se inaktivirana i živa cjepiva trebala davati najkasnije dva do četiri tjedna prije transplantacije. Posttransplantacijski se preporučuje cijepljenje tri do šest mjeseci nakon zahvata (cijepljenje protiv gripe mjesec dana nakon transplantacije). Cijepljenje tijekom aktivnog liječenja odbacivanja je kontraindicirano. Serokonverzija bi se trebala procijeniti minimalno četiri tjedna nakon cijepljenja protiv hepatitisa A, hepatitisa B, *H. influenzae* tip B, varičele te MO-PA-RU. Iako se može dati bilo koje cjepivo, oni navode kako su se u nekim istraživanjima uspješnijim pokazala adjuvantna cjepiva i ona s višim sadržajem antigena. Cijepljenje protiv hepatitis B-a je moguće dati prije ili poslije transplantacije. Daje su tri ili četiri navrata (osim HepB-CpG koji se daje u dvije doze) u kandidata koji imaju anti-HBs titar manji od 10 IU/mL. Također se može dati ubrzana shema cijepljenja, koja je međutim manje imunogenična. Primjena cjepiva s višim sadržajem antigena (40 ug po dozi) preporučaju se u zadnjem stadiju kronične bubrežne bolesti te posttransplantacijski. Serokonverzija bi se trebala provjeriti četiri tjedna nakon davanja zadnje doze cjepiva, osobito u visoko rizičnih bolesnika. Docijepljivanje se preporuča onima koji nisu adekvatno reagirali ili im je pao titar protutijela (manji od 10 IU/mL). Pneumokokno cjepivo se može dati prije ili poslije transplantacije. Prvo se daje PCV13 cjepivo, te nakon osam tjedana PPSV23. Nakon pet godina se može dati booster doza PPSV23. Bitno je naglasiti kako bi se PCV13 i MenACWY-D trebali dati odvojeno sa minimalno četiri tjedna razmaka zbog bolje imunogeničnosti pneumokoknog cjepiva. Meningokokno MenACWY-D cjepivo se preporučuje odraslim osobama koji su pod povećanim rizikom za infekciju (uključujući kandidate za transplantaciju i transplantirane pacijente). U normalnoj populaciji to su vojnici, stanovnici područja visokog rizika, osobe s deficijencijom properdina, funkcionalna ili anatomska asplenija, studenti u studentskim domovima te u deficijenciji komplementa (pogotovo stečena ekulizumabom). MenB cjepivo se normalno preporučuje u funkcionalnoj ili anatomskoj aspleniji, srpastoj anemiji, perzistentnoj deficijenciji komplementa (uključujući korištenje ekulizumaba) ili u epidemijama meningokoka serogrupe B. U transplantiranim pacijentima/ kandidatima koji su pod povećanim rizikom, pogotovo kod onih koji koriste ekulizumab u imunosupresiji se preporučuje cijepljenje minimalno dva tjedna prije početka terapije ili poslije transplantacije. Cijepljenje protiv HPV-a preporučuje se muškarcima i ženama između 9. i 45. godine života. Sugeriraju se tri doze prije transplantacije onima koji zadovolje kriterije. Može se dati i posttransplantacijski, u razdoblju od tri do šest mjeseci nakon

transplantacije. Cijepivo protiv varičele, koje je živo atenuirano, daje se prije transplantacije u seronegativnih osoba. U odraslih se prvo daje jedna doza, pa se provjerava serokonverzija. Ukoliko nije došlo do odgovora preporučuje se davanje još jedne doze. Treba biti oprezan sa davanjem krvnih derivata u razdoblju oko cijepjenja, jer mogu interferirati s učinkom cjepiva. Kandidatima za transplantaciju koji su stariji od 49 godina preporučuje se cijepjenje protiv herpes zoster. Postoje dvije vrste cijepiva: živo atenuirano zoster cijepivo (LZV) i rekombinantno podjedinično zoster cijepivo (RZV), iako se RZV-u daje prednost zbog visoke učinkovitosti cjepiva. Također pri korištenju RZV-a ne treba čekati četiri tjedna za transplantaciju. Bolesnicima koji su imali epizodu zoster, cjepivo se može administrirati jednu godinu nakon aktivne epizode. Za posttransplantacijski primitak RZV-a još nema smjernica. Od ostalih cijepiva još preporučuju cijepivo protiv hepatitis A, koje se može dati prije ili poslije transplantacije, cijepivo protiv *H. influenzae* tip B u slučaju splenektomije (prije/poslije transplantacije) i Tdap ukoliko osoba nije primila booster dozu tetanusa u proteklih 10 godina. Također se preporuča u odraslih primijeniti barem jednu dozu acelularnog cjepiva protiv pertusisa (64). Ostale preporuke se preklapaju sa kalendarom cijepjenja.

Američko društvo za transplantaciju (American Society of Transplantation, AST) preporučuje kandidatima za transplantaciju i transplantiranim bolesnicima cjepivo protiv Covid-19. Oni preporučuju da se serija cijepjenja učini minimalno dva tjedna prije transplantacije, a ako se kreće sa cijepljenjem posttransplantacijski, onda minimalno jedan mjesec nakon transplantacije, odnosno tri mjeseca ako se za vrijeme transplatacije koristila T- ili B-stanična ablativna terapija (65).

### 2.3.2. Procijepjenost

U presječnom istraživanju provedenom u Danskoj, Larsen i sur. (66) istražili su procijepjenost protiv gripe i pneumokoka u bolesnika s presadkom bubrega te onih koji se nalaze na listi čekanja za presađivanje. Ukupna procijepjenost protiv gripe iznosila je 41,8 % (transplantirani 39,5 %, a oni na listi čekanja 44,6 %). Procijepjenost protiv gripe u svim sezonama iznosila je 53,2 %. Osobe na listi čekanja bile su značajno bolje procijepjene u odnosu na one s liste čekanja (62,4 % vs 45,4 %). Najčešći su preporuku za cijepjenje dali obiteljski liječnici (30,9 %), potom specijalist nefrologije (17,7 %), a rjeđe drugi zdravstveni radnici ili članovi obitelji (14,1 %). Najčešći razlozi necijepjenja bili su: percepcija da su zdravi i da im cijepjenje nije potrebno (38,3 %), neznanje o potrebi cijepjenja (27,5 %) i strah od nuspojava (17,5 %). Protiv pneumokoka procijepjeno je bilo samo 4,1 % ispitanika. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da su smjernice za cijepjenje suboptimalne. Prethodno cijepjenje protiv gripe bio je najjači prediktor za cijepjenje i u idućoj sezoni što naglašava važnost ukazivanja na potrebu cijepjenja te važnost pozitivnog osobnog iskustva. Mogući razlog niske procijepjenost protiv pneumokoka je plaćanje cjepiva (tamo gdje nije besplatno), nedostatak

struktiranog rasporeda cijepljenja za osobe na listi čekanja i transplantirane, nedostatak odgovornosti te nedostatak nacionalne kampanje za pneumokokno cjepivo. Svjesnost o cijepljenju bi zbog toga mogla biti snižena u liječnika i pacijenta. Obavezno savjetovanje prije transplantacije i uvođenje vakcinacijskih ambulanti u bolnicama moglo bi podići procijepljenost te ranjive skupine.

U prije već spomenutom radu koji se bavio procijepljenošću rizičnih skupina, Boey i sur. (41) obradili su i primatelje solidnih organa te ustvrdili da je procijepljenost protiv gripe 52,9 %, a protiv pneumokoka 33,7 %. Primatelji solidnih organa i oni s KOPB-om bili su bolje procijepljeni od bolesnika sa srčanim zatajenjem. Što se tiče pneumokoknog cjepiva, primatelji solidnih organa i bolesnici s KOPB-om bili su bolje procijepljeni od osoba sa srčanim zatajenjem.

Harris i sur. (67) odredili su procijepljenost protiv gripe u primatelja solidnih organa od kojih je najveći dio primio bubreg (75 %), zatim jetru (18 %) te srce (7 %). U sezoni koja je prethodila transplantaciji, protiv gripe se cijepilo 45 % ispitanika i to značajnije oni koji su primili srce (63 %) u odnosu na primatelje jetre (49 %) i bubrega (43 %). Tijekom desetogodišnjeg razdoblja (1995. – 2005.) značajno se povećala procijepljenost prije transplantacije, sa 37 % 1996. na 49 % 2005. godine. Starija životna dob, podatak o cijepljenju prije transplantacije te godina dobitka presadka pokazali su se kao značajan prediktor cijepljenja u multivarijantnoj analizi u prvoj sezoni nakon transplantacije. Najjači prediktor cijepljenja nakon transplantacije bio je podatak od primitku cjepiva prije transplantacije. Kao razlog zašto se ne bi cijepili ispitanici su u prvom redu istaknuli zabrinutost o neučinkovitosti cjepiva u primatelja solidnih organa te mogućnost da im cjepivo protiv gripe utječe na odbacivanje presadka.

U drugom istraživanju o procijepljenosti protiv gripe i pneumokoka u primatelja solidnih organa pokazalo se da je viši socioekonomski status bio povezan s višom stopom procijepljenosti: bolesnici koji su živjeli u urbanim sredinama bili su više procijepljeni od onih u suburbanim i ruralnim područjima. U razdoblju nakon transplantacije došlo je do drastičnog porasta procijepljenosti protiv gripe, a oni koji su se cijepili protiv pneumokoka imali su 26 % veću stopu procijepljenosti i protiv gripe. Inače u ovom istraživanju čak 55,8 % ispitanika cijepilo se pneumokoknim cjepivom od kojih su najbolje bili procijepljeni oni s presadkom bubrega u odnosu na bolesnike s presađenim plućima i srcem. Snažna korelacija između cijepljenja protiv pneumokoka i gripe naglašava mogućnost da neki zdravstveni djelatnici češće preporučuju cijepljenje ili da neki bolesnici bolje slijede preporuke o cijepljenju. Slabija procijepljenost u ruralnim i suburbanim područjima moguća je zbog slabije dostupnosti zdravstvene skrbi, slabije zdravstvene pismenosti ili slabije dostupnosti cjepiva u tim sredinama. Stoga je važno implementirati podsjetnike za cijepljenje te bolje organizirati cijepne ambulante u ruralnim područjima kako bi se poboljšala procijepljenost rizičnih populacija u tim područjima (68).

Istraživanje procijepljenosti kandidata za transplantaciju bubrega pokazalo je procijepljenost protiv gripe od 55 %, protiv pneumokoka 35,9 %, zosteru 6,9 % te tetanusa 2,5 %. Kao značajan čimbenik koji

se povezuje s primitkom pneumokoknog cijepljiva pokazali su se primitak drugog cijepljiva, liječenje dijalizom, aktivni status na listi čekanja za transplantaciju te bijela rasa. Praćenje bolesnika u centrima za dijalizu povezuje se s boljom procijepljenosti, što nije neočekivano, jer je cijepljenje sastavni dio obvezne skrbi u centrima za dijalizu. Stoga su centri za dijalizu neiskorišteni resursi za poboljšanje cijepljenog statusa kandidata za transplantaciju i bolesnika na dijalizi (69).

U talijanskom istraživanju među primateljima solidnih organa na Siciliji, od kojih se najčešće radilo o presadbi jetre, protiv gripe je bilo cijepljeno 37,8 %, a protiv pneumokoka 20,7 % ispitanika. Oni koji su se cijepili protiv gripe češće su bili stariji ili u mirovini, dok su necijepljeni češće bili mlađi i zaposleni. Najčešći izvor informacija o cijepljenju među cijepljenima bio je liječnik referentnog centra, a među necijepljenima obiteljski liječnik. Važnost uloge liječnika referentnog centra u cijepljenju može se objasniti činjenicom da su oni svjesniji preporuka za cijepljenje u toj specifičnoj populaciji (70).

Uloga registara imunokompromitiranih bolesnika pokazala se važnom i u praćenju procijepljenosti. Shapiro i sur. (71) su obradili podatke iz registra koji sadrži zapise o 32 637 imunokompromitiranih bolesnika uključujući i 5 462 bolesnika sa KBB te 1 824 primatelja presadka solidnih organa i hematopoetskih matičnih stanica. Među primateljima solidnih organa, 48,3 % ih je bilo cijepljeno protiv gripe dok ih je među bolesnicima s KBB bilo cijepljeno 63,2 % među nedijaliziranima, a 70,7 % među dijaliziranima. Samo ih je 5,3 % bilo cijepljeno sa sva tri cijepljiva: PCV13, PPSV23 i protiv gripe. Viša procijepljenost uočena je u osoba  $\geq 65$  godina što pokazuje kako je dob drugi važan čimbenik procijepljenosti. U izraelskom elektroničkom zdravstvenom kartonu postoji dodatni elektronični podsjetnik na cijepljenje što obiteljske liječnike čini važnijima od drugih kliničara u poticanju na cijepljenje i postizanje veće procijepljenosti rizičnih skupina.

Kasper i sur. (72) odredili su predtransplantacijski cijeplni status transplantiranim bolesnicima koji su primili bubrežni ili bubrežni s gušteračom. Procijepljenost protiv gripe iznosila je 48 %, a protiv pneumokoka 77 % (pri čemu je PPSV23 češće bio administriran nego PCV13). U bolesnika  $\geq 65$  godina udio cijepljenih protiv pneumokoka iznosio je 91 %. Protiv HBV-a je 35 % primilo barem jednu dozu cijepljiva, dok ih je 57 % imalo razvijen imunitet. Protiv zoster je bilo cijepljeno 24 %, protiv tetanusa (Td) u zadnjih 10 godina docijepljeno 30 %, dok nitko nije završio režim cijepljenja protiv HPV-a. Jedan dio ispitanika koji je zbog indikacije (zaraza HIV-om, česta putovanja i/ili međunarodno porijeklo/rođenje) zatražio savjet specijalista infektologije imao je bolju stopu procijepljenosti protiv gripe (67% vs 46%), protiv pneumokoka bilo kojim cijepljivom (92% vs 76%) i s oba pneumokokna cijepljiva (33% vs 4%).

Među bolesnicima s cirozom i transplantiranom jetrom manje od 5 % bolesnika nije primilo primarnu imunizaciju (dvije doze cijepljiva) protiv COVID-19, dok je 89,4 % transplantiranih i 81 % bolesnika s cirozom primilo tri ili više doza cijepljiva. Čak 25,6 % transplantiranih primilo je pet ili šest doza. Manje od 3 % nije primilo nijednu dozu cijepljiva. Većina bolesnika (transplantirani: 83%; cirotični: 67,9%)

izjasnilo se da će primiti dodatne doze cijepljiva ako im to liječnik preporuči, dok ih je ostatak odlučio odbiti dodatne doze. Bolesnici koji su odbili dodatne doze su primili manje doza cijepljiva u prošlosti, te vjerojatnije nisu primili sezonsko cijepljivo protiv influenze. U multivarijantnoj analizi, primitak tri doze ili manje je bio neovisan čimbenik za odbijanje daljnjih doza cijepljiva (73).

## **2.4. Cijepljenje bolesnika s malignim bolestima**

Maligne bolesti izrazito su veliki problem za globalnu populaciju. U 2022. godini registrirano je ukupno 19 976 499 novih slučajeva, a listu su predvodili rak pluća, rak dojke i rak debelog crijeva. U istoj godini od malignih bolesti umrlo je 9 743 832 osoba, a među vodećim uzrocima smrti bili su rak pluća, rak debelog crijeva i rak jetre. U muškaraca su najčešće novotvorine rak pluća, rak prostate i rak debelog crijeva dok su u žena najčešći rak dojke, rak pluća i rak debelog crijeva (74).

U Hrvatskoj je u 2022. godini registrirano 28 809 novih slučajeva malignih bolesti od kojih su vodeći bili rak debelog crijeva, rak pluća i rak prostate. U istoj godini umrlo je 13 854 ljudi, najčešće od raka pluća, debelog crijeva i prostate. Najčešće su maligne bolesti u muškaraca bile rak prostate, debelog crijeva i pluća, dok su u žena bili rak dojke, debelog crijeva i pluća (75). Ovi podaci naglašavaju opterećenje koje uzrokuje ova skupina bolesti.

### **2.4.1. Preporuke za cijepljenje**

U trogodišnjem planu imunizacije (36) navedene su preporuke za cijepljenje bolesnika s malignim bolestima. Specifično je navedeno kako se osobe s leukemijom obavezno moraju cijepiti protiv HBV-a trostrukim režimom cijepljenja (1, 30, 180 dan). Za gripu je preporučeno cijepiti osobe s oštećenim imunološkim sustavom, u koje spadaju i bolesnici s malignim oboljenjima zbog prirode same bolesti (npr. leukemije) ili modaliteta liječenja. Cijepljivo se daje svake godine u jesen. Preporučeno je i cijepljenje protiv pneumokoka već ranije navedenom shemom navedenom u poglavlju o cijepljenju bolesnika s šećernom bolešću (36, 37). Protiv varicele preporučuje se cijepiti osobe s bolestima koje kompromitiraju imunološki sustav u stanju remisije kao preekspozicijska profilaksa. Cijepljenje protiv HPV-a je preporučeno svima u razdoblju od osmog razreda osnovne škole do 25. godine života (36). Cijepljenje protiv COVID-19 također je preporučeno osobama s malignim oboljenjima istom shemom već navedenom u poglavlju o cijepljenju bolesnika s šećernom bolešću (38).

CDC (39) preporučuje nekoliko cijepljiva osobama s malignim bolestima. Preporučeno im je cijepljenje protiv Covid-19, gripe i pneumokoka, a odraslima se savjetuje svakih 10 godina cijepljenje s Tdap ili Td. Osobe u dobi od  $\geq 50$  godina bi trebalo cijepiti protiv zosteru dvaputa u razmaku od dva do šest



mjeseci, a sve odrasle osobe s oslabljenim imunitetom bi se isto trebale cijepiti dvaputa u razmaku od jedan do dva mjeseca. Ovisno o dobi i drugim čimbenicima rizika, preporuča se i cijepljenje protiv HBV-a i HPV-a.

#### 2.4.2. Procijepljenost

Monier i sur. (76) su odredili stopu procijepljenosti te čimbenike koji utječu na procijepljenost onkoloških i hematoloških bolesnika. U ovom istraživanju 65,4 % ispitanika imalo je solidni malignom, dok je ostatak imao hematološku neoplazmu. Najčešće lokalizacije solidnih tumora bile su dojka, probavni sustav i pluća. Glavne hematološke bolesti bile su limfoproliferativne bolesti, multipli mijelom i akutna leukemija. Od dijagnoze bolesti 39,7% pacijenata je minimalno jednom cijepjeno, od toga 34,6 % onkoloških pacijenata, a 52,9 % hematoloških. Procijepljenost protiv dTP je iznosila 57,6 %, protiv HBV-a 27,4 %, protiv pneumokoka 7,2 % dok se protiv gripe cijepilo 28,6 %. Većina bolesnika (64,7 %) imala je pozitivan stav o cijepljenju, te su se njihovi članovi obitelji isto prije cijepili (38% prema 24%). Dvije trećine bolesnika je htjelo proširiti znanje o cijepivima. Najvjerodostojniji izvori informacija za cijepljenje bili su onkolog (56,8 %) i obiteljski liječnik (36,2 %). U multivarijantnoj analizi čimbenici povezani sa višom procijepljenosti bili su dob  $\geq 65$  godina, primitak informacija od obiteljskog liječnika, liječenje hematološke neoplazme te pozitivan stav o cijepljenju. Autori izdvajaju dva razloga niske procijepljenosti: slabija imunogeničnost cjepiva u imunokompromitiranih bolesnika uz izostanak konsenzusa o tome tko bi se trebao cijepiti, s kakvim cjepivom, koliko puta i kada te nedostatak znanja koji dovodi do sumnje u cjepiva.

Jedno je istraživanje o procijepljenosti protiv gripe među malignim bolesnicima provedeno u Beču pokazalo da je ukupna procijepljenost u ispitanika iznosila 18 %, od čega u bolesnika s hematološkim neoplazmama 22 %, a u bolesnika sa solidnim tumorima 13 %. Dob je značajno bila povezana sa cijepljenjem: bolesnici dobne skupine 62 – 70 godina imali su 5 puta, a oni dobne skupine  $\geq 71$  godina čak 9 puta veću vjerojatnost da su cijepljeni od bolesnika  $< 45$  godina. Nijedan od općih izvora informacija (npr. radio i televizija) nije statistički značajno utjecao na cijepljenje. Čak 44,8 % ispitanika dobilo je informacije o cijepljenju od svoga liječnika, najčešće obiteljskog liječnika, te su imali statistički značajno veću vjerojatnost da su cijepljeni. Autori zaključuju da bi edukacijski programi te pružanje objektivnih podataka bolesnicima s malignim bolestima mogli povisiti procijepljenost protiv gripe. Treba se podići znanje i svjesnost o cijepivima među liječnicima koji bi trebali ponuditi cijepivo svojim bolesnicima kako bi se smanjio broj pregleda i posjeta liječniku zbog gripe (77).

Već ranije spomenuo istraživanje Shapiro i sur. (71) također je istraživalo procijepljenost onkoloških bolesnika pri čemu je nađena procijepljenost protiv pneumokoka s PCV13 od 7,5 %, s PPSV23 39,2 %, a ukupna procijepljenost protiv pneumokoka u svih ispitanika u registru 39,4 %. Za cjepivo protiv gripe

u sezoni 2018./2019. procijepljenost je iznosila 54,6 %, što je iznad prosjeka procijepljenosti svih ispitanika u registru od 45,8 %. Slaba procijepljenost bolesnika na imunosupresivnoj terapiji (uključujući kemo- i radioterapiju) može se objasniti nedovoljnom odlučnošću o samoj potrebi i pravodobnom trenutku provođenja cijepljenja u tijeku onkološkog liječenja.

Prema podacima danskog nacionalnog registra koji uključuje sve novodijagnosticirane bolesnike s malignim bolestima, u razdoblju od 2002. do 2017. godine prosječna procijepljenost protiv gripe među ispitanicima iznosila je svega 14 % u bolesnika < 65 godina, a 51 % u bolesnika ≥ 65 godina. U bolesnika < 65 godina, najbolja procijepljenost protiv gripe bila je u skupini hematoloških bolesnika bez kemoterapije (32 %), a najniža u skupini bolesnika sa solidnim tumorima bez kemoterapije (11 %). U bolesnika ≥ 65 godina najviša procijepljenost bila je u hematoloških bolesnika bez kemoterapije (60 %), a najgora u bolesnika s limfomima koji su liječeni kemoterapijom (44 %). Najniža procijepljenost zabilježena je u sezoni 2007./2008. te je rasla do sezone 2009./2010. kada je ujedno bila i najviša, da bi nakon toga opet padala. To se tumačiti činjenicom da je te godine vladala pandemija soja H1N1 zbog čega se najviše promoviralo cijepljenje protiv gripe. Još je nekoliko čimbenika utjecalo na procijepljenost. Necijepljenje u prijašnjoj sezoni djelovalo je negativno na cijepljenje u aktualnoj sezoni. U onih koji su umrli u listopadu bila je niža vjerojatnost cijepljenja nego među onima koji su preživjeli tu sezonu. Osobe koje nisu imale dodatnih indikacija za cijepljenje (osim dobi, vrste maligne bolesti i kemoterapije) imale su manju vjerojatnost da su se cijepile. Bolesnici < 65 godina koji su primali kemoterapiju bili su bolje procijepljeni od onih koji nisu primali kemoterapiju. Hematološki bolesnici imali su veću vjerojatnost da su cijepjeni od onih sa solidnim tumorima ili limfomima. Primanje kemoterapije bilo je negativno povezano s cijepljenjem u svih bolesnika s hematološkim bolestima ili limfomima, osim u bolesnika s limfomima < 65 godina. Bolesnici ≥ 65 godina s ginekološkim malignomima koji su bili nepokretni bili su bolje procijepljeni od asimptomatskih bolesnika. Pušenje je bilo negativno povezano s cijepljenjem u bolesnika < 65 godina s kroničnom mijeloidnom neoplazmom. Niža procijepljenost u mlađih od 65 godina mogla bi se objasniti nesvjesnošću bolesnika o mogućnosti besplatnog cijepljenja, podcjenjivanjem bolesti ili neodlučnošću o cijepljenju. Smrtnost je bila izravno povezana s necijepljenjem što bi se moglo objasniti time da visoko rizične osobe (terminalni bolesnici) prestaju primjenjivati metode preventivne medicine u terminalnoj fazi bolesti (78).

Onkolozi često kao razlog necijepljenja bolesnika s malignim bolestima navode izostanak svjesnosti o važnosti cijepljenja za prevenciju infektivnih bolesti te sumnju i liječnika i bolesnika o učinkovitosti cijepljenja u imunokompromitiranih bolesnika. Stoga ne čudi niska stopa procijepljenosti protiv gripe od svega 30 % u istraživanju francuskih autora u onkoloških bolesnika koji primaju kemoterapiju. Bolesnici koji su se cijepili bili su u prosjeku stariji od onih necijepljenih (70 vs 59 godina), a češće ih je na cijepljenje potaknuo kupon koji su dobili od francuskog nacionalnog zdravstvenog osiguravajućeg društva (*French national health insurance agency*). Pacijente je u 56 % slučajeva cijepio obiteljski

liječnik, a oni koji se nisu cijepili kao razlog su naveli izostanak poticaja od svoga liječnika (72 %), strah od nuspojava (33 %) i zabrinutost zbog učinkovitosti cjepiva (10 %) (79).

Slično istraživanje provedeno na temelju američke nacionalne zdravstvene ankete (*National Health Interview Survey*) pokazalo je da se 63,8 % osoba s malignom bolesti i 43,3 % osoba bez maligniteta cijepilo protiv gripe u sezonama 2016./2017. i 2017./2018. Veće stope procijepljenosti i za muškarce i za žene bile su u skupinama bolesnika sa solidnim tumorima (66,6 % i 60,3 %), hematološkim zloćudnim novotvorinama (58,1 % i 59,2 %) i nespecificiranim malignomima (54,2 % i 62 %) u usporedbi s osobama bez malignih bolesti (38,9 % i 46,8 %). Stope procijepljenosti bile su značajno više u bolesnika s neoplazmama urogenitalnog sustava, gastrointestinalnog sustava, pluća, dojki, hematološkim neoplazmama i melanomom. Viša procijepljenost u bolesnika s malignim bolestima može se pripisati većoj primjeni cjepiva u starijoj populaciji. Unutar rasa, značajno viša procijepljenost mogla se primijetiti u azijskih osoba sa solidnim tumorima u usporedbi s osobama bez tumora (66,6 % vs 46,4%), u hispanaca sa solidnim tumorima u usporedbi s osobama bez tumora (57,5 % vs 35,1 %) i hispanaca s hematološkim oboljenjima u usporedbi s osobama bez tumora (81 % vs 35,1%). Neosigurani bolesnici bili su slabije procijepljeni u odnosu na osigurane osobe (80).

Nakon donošenja smjernica i preporuka za cijepljenje rizičnih skupina važno je ispitati kako se te smjernice implementiraju u praksi te koji je njihov krajnji učinak. To su pokušali ispitati Toleman i sur. (81) pomoću upitnika provedenog među onkološkim bolesnicima. U godini prije donošenja smjernica, procijepljenost protiv sezonske gripe u bolesnika s malignim bolestima iznosila je 68,1 %, a protiv pneumokoka 25 %. Među ispitanicima je 25 % odgovorilo da je razgovaralo sa svojim onkologom i/ili onkološkom medicinskom sestrom o potrebi cijepjenja. U godini nakon uvođenja smjernica, procijepljenost protiv pneumokoka povisila se sa 25 % na 47,7 %, a procijepljenost protiv gripe ostala je slična (71,6 %) dok je značajno veći broj ispitanika (45,5 %) naveo da je razgovarao sa svojim onkologom i/ili onkološkom medicinskom sestrom o potrebi cijepjenja. No u idućoj godini nije zabilježen značajniji porast procijepljenosti pneumokoknim cjepivom (33,6 %) kao niti veći broj ispitanika koji je dobio onkološko savjetovanje vezano uz cijepljenje (36,7 %), dok je udio cijepljenih protiv gripe ostao sličan (72,7 %). To ukazuje ne samo na važnost donošenja smjernica za cijepljenje nego i provođenje specijalnih javnozdravstvenih programa za njihovu implementaciju kao i kontinuiranu edukaciju i bolesnika i zdravstvenih djelatnika.

Od konca 2020. godine počelo se primjenjivati i cjepivo protiv COVID-19, a onkološki bolesnici odmah su svrstani u prioritetne skupine za cijepljenje. U istraživanju provedenom koncem 2021. godine među bolesnicima s malignim bolestima čak 95,5 % ispitanika se cijepilo od kojih većina s dvije doze (90,4 %), rjeđe s jednom dozom (4,7 %), a neki i s tri doze (0,5 %). Najčešće korišteno cjepivo bilo je BioNTech/Pfizer (79,5 %), zatim AstraZeneca (21,5 %), Moderna (6,4 %) te Janssen (1,6 %). Većina cijepljenih ispitanika kao najčešći razlog cijepjenja naveli su: zaštitu od opasne infekcije i njenih komplikacija (90 %), samozaštitu (84,6 %), zaštitu članova obitelji (77,4 %), zaštitu drugih bližnjih

(68,2 %), mogućnost sudjelovanja u društvenom životu (59 %) te sigurnost u svakodnevnom radu (48,8 %). Necijepljeni su kao razlog zašto se nisu cijepili naveli: strah od nuspojava (72,2 %), zabrinutost o sigurnosti cjepiva (66,7 %), čekanje novih dokaza o cjepivu (55,6 %), manjak informacija o cjepivu (33,3 %), općenitu skepsu prema svim cjepivima (11,1 %), imunitet stečen nakon preboljelog COVID-19 (5,6 %) te nepostojanje straha od teškog oblika bolesti (5,6 %). Velik broj ispitanika (90,9 %) vjeruje da cijepljenje smanjuje rizik oboljenja od COVID-19, a 93,8 % ih smatra da cjepiva štite od zaraznih bolesti. Kao najvjerodostojniji izvor podataka za informacije vezane uz cjepiva protiv COVID-19 naveli su ekspertne skupine i liječnike koji brinu o njihovom zdravlju (82).

Presječno istraživanje o procijepljenosti protiv COVID-19 pokazalo je da većina onkoloških bolesnika (84 %) iskazuje pozitivno mišljenje o cjepivu protiv COVID-19 dok ih svega 6 % iskazuje negativan stav. Bolja procijepljenost značajno je povezana sa starijom životnom dobi, muškim spolom, engleskim materinjim jezikom, duljim razdobljem od postavljanja dijagnoze maligne bolesti te odsutnošću aktivnog onkološkog liječenja. Necijepljeni bolesnici iskazivali su zabrinutost vezanu uz nuspojave cjepiva, osobito trombozu, te želju za jasnijim medicinskim savjetom. Zaključeno je da je ciljana komunikacija i edukacija onkoloških bolesnika o sigurnosti cjepiva izuzetno važna u postizanju bolje procijepljenosti rizičnih skupina (83).

### **3. Zaključak**

Na temelju prikazanih istraživanja možemo zaključiti da je procijepljenost imunokompromitiranih bolesnika protiv zaraznih bolesti još uvijek nedovoljna, usprkos postojanja različitih smjernica i preporuka za cijepljenje rizičnih skupina stanovništva. No posljednjih se godina bilježi porast procijepljenosti imunokompromitiranih bolesnika u pojedinaca koji imaju dodatne indikacije za cijepljenje, od kojih su najčešći starija životna dob i postojanje drugih komorbiditeta i/ili čimbenika rizika.

Među značajnijim razlozima koji utječu na manju procijepljenost često se navodi manjak komunikacije između zdravstvenog osoblja i bolesnika. Stoga bi edukacija zdravstvenog osoblja i bolesnika o važnosti cijepjenja, kako i širenje relevantnih informacija o učinkovitosti i sigurnosti cjepiva mogli biti ključni u postizanju bolje stope procijepljenosti imunokompromitiranih bolesnika. Ponekad liječnici i sami nisu svjesni važnosti cijepjenja svojih bolesnika što predstavlja jeftinu, učinkovitu i sigurnu metodu prevencije zaraznih bolesti.

#### 4. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Roku Čivljaku koji me tijekom cijelog studija, a posebno pri pisanju ovog diplomskog rada, usmjeravao i pružao podršku.

Zahvaljujem Vam se profesore na Vašem uloženom vremenu, trudu i znanju koji su mi pomogli u izradi ovoga rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je cijeli život bila vjetar u leđa. Hvala majci Karolini i ocu Cvetku koji su me podržavali i bodrili ne samo tijekom studija već kroz cijeli život. Posebno zahvaljujem svojoj sestri Nini koja mi je uvijek pomagala i bez koje ne bih bio tu gdje jesam. Zahvaljujem i svom bratu Filipu koji je uvijek vjerovao u mene, iako je često bio na putu. Hvala i mojoj baki Zlati koja se uvijek brinula za mene i koja mi je pružala podršku u teškim trenucima života.

Zahvaljujem i široj obitelji i prijateljima koji su bili uz mene čitavo vrijeme, sa kojima sam dijelio posebne trenutke svoga života.

Završno bih htio zahvaliti *rock 'n' rollu* koji me toliko ispunio srećom i omogućio mi da živim život punim plućima.

*Rad posvećujem rock sastavu „Led Zeppelin“, meni najdražem bendu, koji me uvijek uspio mentalno dići i oraspoložiti!*

## 5. Literatura

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Stanična i molekularna imunologija. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, u. a. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022 Oct;42(7):1508–20.
3. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007 Sep;27(5):497–502.
4. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Dec;127(6):617–26.
5. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, ur. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Izd. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020.
6. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(7):27.
7. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, u. a. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 1;41(3):281–8.
8. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. *Klinička infektologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
9. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J.* 2012 Mar 1;39(3):730–45.
10. Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT. Influenza Susceptibility, Severity, and Shedding in HIV-Infected Adults: A Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 15;52(2):219–27.
11. Cooper T, Woodward B, Alom S, Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med.* 2020 Oct;21(9):567–77.
12. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, u. a. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2020 Mar;27(3):294–315.
13. WHO-HTP-EHT-CPR-2009.01-eng.pdf [Internet]. [pristupljeno 19.02.2024.]. Dostupno na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341813/WHO-HTP-EHT-CPR-2009.01-eng.pdf?sequence=1>
14. Walti LN, Mugglin C, Mombelli M, Manuel O, Hirsch HH, Khanna N, u. a. Vaccine-Preventable Infections Among Solid Organ Transplant Recipients in Switzerland. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 28;6(4):e2310687.
15. Kumar D, Ferreira VH, Blumberg E, Silveira F, Cordero E, Perez-Romero P, u. a. A 5-Year Prospective Multicenter Evaluation of Influenza Infection in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.*

2018 Oct 15;67(9):1322–9.

16. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GVR, Siegal D, u. a. Invasive Pneumococcal Disease in Solid Organ Transplant Recipients—10-Year Prospective Population Surveillance. *Am J Transplant*. 2007 May;7(5):1209–14.
17. Cancer [Internet]. [pristupljeno 20.02.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/cancer>
18. Rolston KVI. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017 Mar;6(1):69–83.
19. Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Jan;181:103896.
20. Cooksley CD, Avritscher EBC, Bekele BN, Rolston KV, Geraci JM, Elting LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer*. 2005 Aug;104(3):618–28.
21. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ, the SPAT Group. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect*. 2010 Dec;138(12):1804–10.
22. Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 2018 Aug 3;14(8):1853–66.
23. Bolan G. Pneumococcal Vaccine Efficacy in Selected Populations in the United States. *Ann Intern Med*. 1986 Jan 1;104(1):1.
24. Van Den Berg JM, Rimmelzwaal S, Blom MT, Van Hoek BACE, Swart KMA, Overbeek JA, u. a. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Adults with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Vaccines*. 2022 Dec 22;11(1):24.
25. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. 2009 Aug;9(8):493–504.
26. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, u. a. Evaluation of Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Capsular Polysaccharide Vaccine for HIV-Infected Patients. *Arch Intern Med*. 2000 Sep 25;160(17):2633.
27. Levy I, Wieder-Finesod A, Litchevsky V, Biber A, Indenbaum V, Olmer L, u. a. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in people living with HIV-1. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Dec;27(12):1851–5.
28. Scharpé J, Evenepoel P, Maes B, Bammens B, Claes K, Osterhaus AD, u. a. Influenza Vaccination Is Efficacious and Safe in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2008 Feb;8(2):332–7.
29. Kumar D, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Humar A. Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Pneumococcal Vaccination in Renal Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2003 May

15;187(10):1639–45.

30. Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021 Oct;23(5):e13705.
31. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2018 Feb 1 [pristupljeno 22.02.2024.]; Dostupno na: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008983.pub3>
32. Nordøy T, Aaberge IS, Husebekk A, Samdal HH, Steinert S, Melby H, u. a. Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Show Adequate Serological Response to Vaccinations Against Influenza Virus and Streptococcus pneumoniae. *Med Oncol.* 2002;19(2):71–8.
33. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, u. a. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell.* 2021 Aug;39(8):1081-1090.e2.
34. International Diabetes Federation [Internet]. [pristupljeno 22.02.2024.]. Facts & figures. Dostupno na: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
35. Dijabetes [Internet]. [pristupljeno 23.02.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
36. Trogodišnji program imunizacija 2022.-2024. Program II..pdf [Internet]. [pristupljeno 23.02.2024.]. Dostupno na: [https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2021Objave/Trogodi%C5%A1nji%20program\\_imunizacija%202022.-2024.%20Program%20II..pdf](https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2021Objave/Trogodi%C5%A1nji%20program_imunizacija%202022.-2024.%20Program%20II..pdf)
37. Preporuke za cijepljenje odraslih osoba protiv pneumokoka [Internet]. [pristupljeno 23.02.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/preporuke-za-cijepljenje-odraslih-osoba-protiv-pneumokoka/>
38. Privremene preporuke za cijepljenje protiv bolesti COVID-19 – jesen 2023. godine [Internet]. [pristupljeno 23.02.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/privremene-preporuke-za-cijepljenje-protiv-bolesti-covid-19-jesen-2023-godine/>
39. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [pristupljeno 24.02.2024.]. Recommended Vaccines for Adults. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/index.html>
40. Villarroel MA. Vaccination Coverage Among Adults With Diagnosed Diabetes: United States, 2015. *MMWR.* 2016;(265).
41. Boey L, Bosmans E, Ferreira LB, Heyvaert N, Nelen M, Smans L, u. a. Vaccination coverage of recommended vaccines and determinants of vaccination in at-risk groups. *Hum Vaccines Immunother.* 2020 Sep 1;16(9):2136–43.
42. Galanos G, Dimitriou H, Pappas A, Perdikogianni C, Symvoulakis EK, Galanakis E, u. a.



Vaccination coverage of patients with type 2 diabetes mellitus: Challenging issues from an outpatient secondary care setting in Greece. *Front Public Health*. 2022 Aug 1;10:921243.

43. Thewjitcharoen Y, Butadej S, Malidaeng A, Yenseung N, Nakasatien S, Lekpittaya N, u. a. Trends in influenza and pneumococcal vaccine coverage in Thai patients with type 2 diabetes mellitus 2010–2018: Experience from a tertiary diabetes center in Bangkok. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020 Jun;20:100227.
44. Hung MC, Lu P jun, Srivastav A, Cheng YJ, Williams WW. Influenza vaccination coverage among adults with diabetes, United States, 2007–08 through 2017–18 seasons. *Vaccine*. 2020 Sep;38(42):6545–52.
45. Shin HY, Chung JH, Hwang HJ, Kim TH. Factors influencing on influenza vaccination and its trends of coverage in patients with diabetes in Korea: A population-based cross-sectional study. *Vaccine*. 2018 Jan;36(1):91–7.
46. Loerbroks A, Stock C, Bosch JA, Litaker DG, Apfelbacher CJ. Influenza vaccination coverage among high-risk groups in 11 European countries. *Eur J Public Health*. 2012 Aug;22(4):562–8.
47. Jiménez-García R, Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, Gómez-Campelo P, San Andrés-Rebollo FJ, De Burgos-Lunar C, u. a. Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIABETES cohort a 7years follow up study. *Vaccine*. 2017 Jan;35(1):101–8.
48. O'Halloran AC, Lu P jun, Williams WW, Bridges CB, Singleton JA. Influenza Vaccination Coverage Among People With High-Risk Conditions in the U.S. *Am J Prev Med*. 2016 Jan;50(1):e15–26.
49. Tourkmani A, Bin Rsheed A, AlEissa M, Alqahtani S, AlOtaibi A, Almuji M, u. a. Prevalence of COVID-19 Infection among Patients with Diabetes and Their Vaccination Coverage Status in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Analysis from a Hospital-Based Diabetes Registry. *Vaccines*. 2022 Feb 16;10(2):310.
50. HIV [Internet]. [pristupljeno 01.03.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
51. Registar za HIV [Internet]. [pristupljeno 01.03.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/registar-za-hiv/>
52. Immunizations for Preventable Diseases in Adults and Adolescents with HIV: Adult and Adolescent OIs | NIH [Internet]. 2023 [pristupljeno 01.03.2024.]. Dostupno na: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/immunizations>
53. Valour F, Cotte L, Voirin N, Godinot M, Ader F, Ferry T, u. a. Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, *Streptococcus pneumoniae*, seasonal flu, and A(H1N1)2009 pandemic influenza in HIV-infected patients. *Vaccine*. 2014 Jul;32(35):4558–64.
54. Tsachouridou O, Georgiou A, Naoum S, Vasdeki D, Papagianni M, Kotoreni G, u. a. Factors

associated with poor adherence to vaccination against hepatitis viruses, *streptococcus pneumoniae* and seasonal influenza in HIV-infected adults. Hum Vaccines Immunother. 2019 Feb;15(2):295–304.

55. Drewes J, Langer PC, Ebert J, Kleiber D, Gusy B. Sociodemographic, HIV-Related Characteristics, and Health Care Factors as Predictors of Self-Reported Vaccination Coverage in a Nationwide Sample of People Aging with HIV in Germany. Int J Environ Res Public Health. 2021 May 4;18(9):4901.

56. Breitschwerdt S, Schwarze-Zander C, Al Tayy A, Mutevelli J, Wasmuth JC, Rockstroh JK, u. a. Implementation of EACS vaccination recommendations among people living with HIV. Infection. 2022 Dec;50(6):1491–7.

57. Harrison N, Poepl W, Herkner H, Tillhof K, Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, u. a. Predictors for and coverage of influenza vaccination among HIV -positive patients: a cross-sectional survey. HIV Med. 2017 Aug;18(7):500–6.

58. Martins S, Do Livramento A, Andrigueti M, Kretzer IF, Machado MJ, Spada C, u. a. Vaccination coverage and immunity against hepatitis B among HIV-infected patients in South Brazil. Braz J Infect Dis. 2015 Mar;19(2):181–6.

59. Krings A, Schmidt D, Kollan C, Meixenberger K, Bannert N, Münstermann D, u. a. Increasing hepatitis B vaccination coverage and decreasing hepatitis B co-infection prevalence among people with HIV -1 in Germany, 1996–2019. Results from a cohort study primarily in men who have sex with men. HIV Med. 2024 Feb;25(2):201–11.

60. Ghaswalla PK, Marshall GS, Bengtson LGS, Buikema AR, Bancroft T, Koep E, u. a. Meningococcal Vaccination Rates Among People With a New Diagnosis of HIV Infection in the US. JAMA Netw Open. 2022 Apr 29;5(4):e228573.

61. Nomah DK, Llibre JM, Díaz Y, Moreno S, Aceiton J, Bruguera A, u. a. SARS-CoV-2 Vaccination Coverage and Factors Associated with Low Uptake in a Cohort of People Living with HIV. Microorganisms. 2022 Aug 18;10(8):1666.

62. GODT [Internet]. [pristupljeno 05.03.2024.]. Home. Dostupno na: <https://www.transplant-observatory.org/>

63. Nacionalni transplantacijski program 2022. preliminarno izvješće.pdf [Internet]. [pristupljeno 05.03.2024.]. Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/UserDocsImages//2023%20OBJAVE//Nacionalni%20transplantacijski%20program%202022.%20preliminarno%20izvje%C5%A1%C4%87e.pdf>

64. Danziger-Isakov L, Kumar D, The AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13563.

65. 01012023 AST Vaccine Prof FAQ FINAL.pdf [Internet]. [pristupljeno 06.03.2024.]. Dostupno na: <https://www.myast.org/sites/default/files/01012023%20AST%20Vaccine%20Prof%20FAQ%20FINA>

L.pdf

66. Larsen L, Bistrup C, Sørensen SS, Boesby L, Nguyen MTT, Johansen IS. The coverage of influenza and pneumococcal vaccination among kidney transplant recipients and waiting list patients: A cross-sectional survey in Denmark. *Transpl Infect Dis.* 2021 Jun;23(3):e13537.
67. Harris K, Baggs J, Davis RL, Black S, Jackson LA, Mullooly JP, u. a. Influenza vaccination coverage among adult solid organ transplant recipients at three health maintenance organizations, 1995–2005. *Vaccine.* 2009 Apr;27(17):2335–41.
68. Felzer JR, Finney Rutten LJ, Wi C, LeMahieu AM, Beam E, Juhn YJ, u. a. Disparities in vaccination rates in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2023 Apr;25(2):e14010.
69. Lee DH, Boyle SM, Malat G, Sharma A, Bias T, Doyle AM. Low rates of vaccination in listed kidney transplant candidates. *Transpl Infect Dis.* 2016 Feb;18(1):155–9.
70. Restivo V, Vizzini G, Mularoni A, Di Benedetto C, Gioè SM, Vitale F. Determinants of influenza vaccination among solid organ transplant recipients attending Sicilian reference center. *Hum Vaccines Immunother.* 2017 Feb;13(2):346–50.
71. Shapiro Ben David S, Goren I, Mourad V, Cahan A. Vaccination Coverage among Immunocompromised Patients in a Large Health Maintenance Organization: Findings from a Novel Computerized Registry. *Vaccines.* 2022 Oct 2;10(10):1654.
72. Kasper AK, Pallotta AM, Kovacs CS, Spinner ML. Infectious diseases consult improves vaccination adherence in kidney transplant candidates. *Vaccine.* 2018 Aug;36(34):5112–5.
73. Von Der Schulenburg P, Herting A, Harberts A, Lütgehetmann M, Jahnke-Triankowski J, Pischke S, u. a. High vaccination coverage and infection rate result in a robust SARS-CoV-2-specific immunity in the majority of liver cirrhosis and transplant patients: A single-center cross-sectional study. *United Eur Gastroenterol J.* 2024 Apr;12(3):339–51.
74. 900-world-fact-sheet.pdf [Internet]. [pristupljeno 10.03.2024.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
75. 191-croatia-fact-sheet.pdf [Internet]. [pristupljeno 10.03.2024.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/191-croatia-fact-sheet.pdf>
76. Monier A, Puyade M, Hernanz MPG, Bouchaert P, Leleu X, Tourani JM, u. a. Observational study of vaccination in cancer patients: How can vaccine coverage be improved? *Médecine Mal Infect.* 2020 May;50(3):263–8.
77. Poeppel W, Lagler H, Raderer M, Sperr WR, Zielinski C, Herkner H, u. a. Influenza vaccination perception and coverage among patients with malignant disease. *Vaccine.* 2015 Mar;33(14):1682–7.
78. Amdisen L, Pedersen L, Abildgaard N, Benn CS, Rørth M, Cronin-Fenton D, u. a. The coverage of influenza vaccination and predictors of influenza non-vaccination in Danish cancer patients: A nationwide register-based cohort study. *Vaccine.* 2024 Mar;42(7):1690–7.
79. Loulergue P, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Goldwasser F, Launay O. Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Oncol.* 2008 Sep;19(9):1658.

80. Chang A, Ellingson MK, Flowers CR, Bednarczyk RA. Influenza Vaccination Rates Among Patients With a History of Cancer: Analysis of the National Health Interview Survey. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jul 1;8(7):ofab198.
81. Toleman MS, Herbert K, McCarthy N, Church DN. Vaccination of chemotherapy patients—effect of guideline implementation. *Support Care Cancer.* 2016 May;24(5):2317–21.
82. Heyne S, Esser P, Werner A, Lehmann-Laue A, Mehnert-Theuerkauf A. Attitudes toward a COVID-19 vaccine and vaccination status in cancer patients: a cross-sectional survey. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022 Jun;148(6):1363–74.
83. Nguyen M, Bain N, Grech L, Choi T, Harris S, Chau H, u. a. COVID-19 vaccination rates, intent, and hesitancy in patients with solid organ and blood cancers: A multicenter study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2022 Dec;18(6):570–7.

## 6. Životopis

Mark Mišolić rođen je 24. srpnja 1999. godine u Grazu, Austrija. Osnovnu školu pohađao je u Schulschwestern Franziskanerinnen Volkshule u Grazu.

2017. godine je maturirao u 18. gimnaziji u Zagrebu, pohađajući dvojezični hrvatsko-njemački program, te položio DSDS (Deutsches Sprachdiplom) I i II.

Od prosinca 2017. do lipnja 2018. obavlja obavezni šesteromjesečni vojni rok u Austriji.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisuje 2018. Studij završava 2024. godine.

Od 2019. do 2021. bio je demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju, a od 2021. do 2022. na Katedri za patofiziologiju.

Za postignuti uspjeh u akademskoj godini 2020./2021. dobiva Dekanovu nagradu.

2023./2024. dobiva stipendiju za izvrsnost Sveučilišta u Zagrebu.

