

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, СКОПЈЕ  
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ

Студиска програма: Клиничка медицина

---



**Проценка на алергиски реакции со Skin Prick Test и  
Intradermal Test од вакцините против Covid 19 кај  
пациенти со висок ризик за хиперсензитивност и  
неговата важност за протоколот за вакцинација**

Докторски труд

Кандидат:

Д-р Леонора Сварча

Ментор:

Проф. Д-р Соња Бојациева

Скопје, 2026

## ПОСВЕТА

Со длабока благодарност, оваа докторска дисертација ѝ ја посветувам на моето семејство, за поддршката, љубовта и постојаната верба во секој чекор од овој пат.

## БЛАГОДАРНОСТ

Изразувам длабока благодарност до мојата менторка Проф. Д-р Соња Бојациева за нејзиното драгоцено професионално водство, континуираните совети и посветеноста во текот на целиот процес на изработка на овој труд. Нејзината поддршка, трпение и верба беа од суштинско значење за надминување на предизвиците и постигнување на оваа цел. Особено сум благодарна за постојаната мотивација и охрабрување што ми ги пружаш.

Срдечна благодарност до Проф. д-р Илија Кировски за неговата континуирана поддршка, професионално водство и вредни насоки во текот на докторските студии. Неговата посветеност и охрабрување значително придонесоа за успешно реализирање на овој научен труд.

Посебна и искрена благодарност до Проф. д-р Кристина Миронска за нејзиното стручно водство, поддршка и посветеност во текот на изработката на овој труд. Нејзините совети и охрабрување беа од големо значење за успешно завршување на овој истражувачки процес.

## СОДРЖИНА

<b>ЛИСТА НА КРАТЕНКИ</b>	<b>6</b>
<b>АБСТРАКТ</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>9</b>
<b>1. ВОВЕД</b>	<b>11</b>
1.1.Историски преглед на поимот алергиски реакции	11
1.2.Епидемиологија на алергиски реакции	12
1.3.Клинички и дијагностички аспекти на алергиски реакции	15
1.3.1.Клинички манифестации	16
1.3.2.Дијагностички алерголошки тестирања	17
1.4.Протоколи за тестирање/ одобрување на вакцини	19
1.4.1.Протоколи во посебни околности	20
1.5.Алергиски реакции на вакцини	21
1.6. Видови на COVID-19 вакцини	23
1.7. Алергиски реакции и COVID-19 вакцини	24
1.7.1. Можни механизми за алергиски реакции на COVID-19 вакцини	25
1.7.2. Искуства од алергиски реакции на COVID-19 вакцини	27
1.7.3. Првични насоки за справување	31
1.7.4. Стратификација на ризик и високоризични пациенти	32
1.8. Алерголошки кожни тестирања	34
1.9. Менаџмент на вакцинација при алергија	37
<b>2. МОТИВ</b>	<b>39</b>
<b>3. ЦЕЛИ</b>	<b>40</b>
3.1. Генерална цел	40
3.2. Специфични цели	40
<b>4. ХИПОТЕЗИ</b>	<b>41</b>
<b>5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</b>	<b>42</b>
5.1. Дизајн на истражувањето	42
5.2. Примерок на истражувањето	42
5.2.1. Критериуми за селекција	43
5.3. Материјал на истражувањето	44
5.4. Етички аспекти	46
5.5. Статистичка анализа	47
<b>6. РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>48</b>
6.1. Демографски карактеристики	49
6.1.1. Пол	50
6.1.2. Возраст	53
<b>6.2. Видови алергии – анамнестички податоци</b>	<b>56</b>
6.2.1. Алергија на прашина/ полен	56
6.2.2. Алергија на храна	58

6.2.3. Алергија на лекови	60
6.2.4. Алергија на hymenoptera	62
6.2.4. Алергија на состојки на вакцина	64
6.2.5. Алергија од непознат причинител	66
6.2.6. Вкупен број на алергени	68
<b>6.3. Претходни алергиски манифестации</b>	<b>71</b>
6.3.1. Локална алергиска манифестација	71
6.3.2. Системска алергиска манифестација	73
6.3.3. Анафилактична алергиска манифестација	75
6.4. Коморбидитети	77
6.5. Алерголошки тестови	79
6.6. Тестирање со Skin Prick Test (SPT) и Intradermal Test (IDT)	82
6.7. Ризик од алергиска реакција – пол и возраст	85
6.8. Предиктори за ризик од алергија после алерголошки тест	89
6.9. Вкупен IgE IU/ML	90
6.9.1. Вкупен IgE IU/ML - реакција на алерголошки тест	93
6.10. Корелација на IgE IU/ML и селектирани параметри	96
6.11. Препораки	99
6.12. Алгоритам за менаџирање на пациенти	102
<b>7. ДИСКУСИЈА</b>	<b>104</b>
<b>8. ЗАКЛУЧОЦИ</b>	<b>118</b>
<b>9. РЕФЕРЕНЦИ</b>	<b>121</b>
<b>АНЕКС 1 - Прашалник за алергиски реакции на COVID-19 вакцини</b>	<b>133</b>
<b>АНЕКС 2 - Алгоритам за менаџирање на пациенти</b>	<b>135</b>

## ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

**SPT** - Skin Prick Test

**IDT** - Intradermal Test

**IgE** - Immunoglobulin E

**VAERS** - Vaccine Adverse Event Reporting System

**VSD** - Vaccine Safety Datalin

**FDA** - Food and Drug Administratio

**EUA** - Emergency Use Authorization

**MMR** - measles–mumps–rubella

**HVA** - Hymenoptera venom allergy

**RR** - Risk Ratio

**RRR** - Reporting Rate Ratio

**PEG** - PolyEthylene Glycol

## АБСТРАКТ

**Вовед:** Спроведувањето на имунизација во рамките на националните календари за вакцинација како и интервентно во услови на епидемија/ пандемија резултира со големи намалувања на морбидитетот и морталитетот од вакцино превентабилните заболувања. Брзиот развој и лансирањето на неколку нови COVID-19 вакцини (mRNA и адено вирусен вектор) е ново искуство на модерната наука. Загриженоста за појава на хиперсензитивни реакции на самата вакцина или на која било компонента на вакцината е реална и ја наметнува потребата за идентификување на луѓето кои се изложени на ризик од вакво страдање пред првата вакцинација односно ревакцинација.

**Цел:** Генерална цел на истражувањето беше да се процени релевантноста на алерголошките кожни тестирања на вакцините против SARS-CoV-2 (mRNA и аденовирусен вектор) за непосредните и/или одложени алергиски реакции кај пациенти со хиперсензитивност.

**Материјал и методи:** Студијата преставуваше ретроспективна кохортна студија која беше спроведена во периодот од 2021 - 2023 година на Клиниката за алергија и клиничка имунологија во Универзитетскиот клинички центар во Приштина, Република Косово. Примерокот на истражувањето го сочинуваа 235 пациенти кои согласно анамнестичките и клиничките согледувања, имаа висок ризик од алергиска реакција или хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19 и беа упатени на алерголошки кожен тест за вакцина и тоа mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор (AZD1222, AstraZeneca). Тестирањето за алергија на COVID-19 вакцината беше правено од обучени алерголози, со аплицирање на IDT (intradermal test) или SPT (skin prick test).

**Резултати:** Во истражувачкиот примерок со висок ризик за алергиска реакција односно хиперсензитивност на прва доза на COVID-19 вакцина односот мажи/жени изнесуваше консеквентно 0,41:1. Процентуалната застапеност на жените vs мажите за претходна системска алергиска реакција изнесуваше консеквентно 23,35% vs 32,35%, а за претходна анафилактичка реакција изнесуваше консеквентно 10,18% vs 14,71%. Просечната возраст на пациентите во примерокот изнесуваше  $43,36 \pm 15,65$  години со мин/мак возраст од 18/ 87 години и 50% на возраст  $\leq 46$  години односно 25% на возраст  $> 55$  години. Несигнификантно поголема застапеност на пациенти од женскиот пол во однос на машкиот беше утврден за консеквентно: а) состојка на вакцина 1,80% vs 1,47% ( $p=1,0000$ ); б) алергија на храна 10,18% vs 2,94% ( $p=0,0699$ ); в) алергија на прашина/ полен 15,06% vs 11,76% ( $p=0,5108$ ); и г) алергија на непознат причинител 10,78% vs 5,88% ( $p=0,3259$ ). Машкиот пол беше сигнификантно повеќе застапен во однос на женскиот пол за алергија на инсекти 26,47% vs 11,98% ( $p=0,0062$ ); Пред апликација на алерголошки тестови на двете вакцини за COVID-19 вклучени во студијата, беше согледано дека ризикот од појава на било каков алергиски настан во сите категории е поголем кај жените од сите возрасти. Односот RR (Risk ratio) на жени vs мажи за кој било несакан настан на алергиски појави се зголемува и тоа од 1,53 односно 1,60 во најмладите возрастни групи на 4,80 за возрастната група од 50-59 години, а потоа се намалува на 0,80 кај возрастната група од 70-79 години. Ризикот од алергиска реакција после алерголошки тест на COVID 19 вакцина беше сигнификантно помал кај мажите vs жените за  $aRR=0,69$  [95% CI (0,61-0,73)]; сигнификантно поголем со растење на возраста за  $aRR=1,14$  [95% CI (1,11-1,28)]; и сигнификантно поголем за AZD1222 (AstraZeneca) vs mRNA (BNT162b2, Pfizer) за  $aRR=1,49$  (1,37-1,70). Ниеден пациент немаше позитивна реакција со SPT за mRNA (BNT162b2, Pfizer) или AZD1222 (AstraZeneca) вакцини. Тестирањето за алергиските реакции од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) односно вакцината AZD1222 (AstraZeneca) укажа дека позитивен наод со IDT имаат

консеквентно 2,74% vs 2,53% од пациентите. IDT (1/100) позитивна наод имаа 0,68% пациенти тестирани со mRNA (BNT162b2, Pfizer) односно 2,53% пациенти тестирани со AZD1222 (AstraZeneca). Позитивен наод на IDT (1/10) имаше кај консеквентн 2,05% пациенти тестирани со mRNA (BNT162b2, Pfizer) односно 2,53% пациенти тестирани со AZD1222 (Astra Zeneca). Постоеше сигнификантно повисоко ниво на IgE IU/ML кај испитаниците со позитивни алерголошки тестови на IDT (1/100; 1/10) за вакцините mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) споредено со оние со негативни алерголошки тестови за консеквентно  $p=0,0049$  vs  $p=0,0019$ . Утврдена беше сигнификантна позитивна корелација на нивото на вкупен IgE IU/ML со: а) вкупен број на алергени ( $R_{(235)}=0,259$ ;  $p=0,00005$ ); б) позитивен тест на IDR 1/100 еритема/ папула ( $R_{(235)}=0,184$ ;  $p=0,0046$ ); и в) позитивен тест на IDR 1/10 еритема/ папула ( $R_{(235)}=0,202$ ;  $p=0,0018$ ), како и несигнификантна позитивна корелација со женскиот пол и хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19.

**Заклучок:** Наодите за ефектот на SPT и IDT тестирањето во предвидувањето на алергиските реакции од COVID-19 вакцина и тоа mRNA (BNT162b2, Pfizer) или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) сè уште се многу ограничени и потребни се дополнителни истражувања. Здравствените работници мора да бидат свесни за оваа реалност и соодветно да ги советуваат пациентите.

**Клучни зборови:** COVID-19, vaccine, hypersensitivity; SPT, IDT, mRNA, adeno viral vector, IgE, allergy

## ABSTRACT

**Introduction:** The implementation of immunization within the framework of national vaccination calendars as well as interventionally in epidemic/pandemic conditions results in large reductions in morbidity and mortality from vaccine-preventable diseases. The rapid development and launch of several new COVID-19 vaccines (mRNA and adenovirus vector) is a new experience of modern science. The concern about the occurrence of hypersensitivity reactions to the vaccine itself or to any component of the vaccine is real and imposes the need to identify people who are at risk of such suffering before the first vaccination or revaccination.

**Aim:** The overall goal of the study was to assess the relevance of allergy skin testing of SARS-CoV-2 vaccines (mRNA and adenovirus vector) for immediate and/or delayed allergic reactions in patients with hypersensitivity.

**Material and methods:** The study was a retrospective cohort study conducted in the period 2021 - 2023 at the Clinic of Allergy and Clinical Immunology at the University Clinical Center in Pristina, Republic of Kosovo. The study sample consisted of 235 patients who, according to anamnestic and clinical findings, had a high risk of allergic reaction or hypersensitivity to the vaccine/first dose of the COVID-19 vaccine and were referred for allergy skin testing for the vaccine, namely mRNA (BNT162b2, Pfizer) and/or adenoviral vector (AZD1222, AstraZeneca). Allergy testing for the COVID-19 vaccine was performed by trained allergists, by applying IDT (intradermal test) or SPT (skin prick test).

**Results:** In the research sample with a high risk of allergic reaction or hypersensitivity to vaccine/first dose of COVID-19, the male/female ratio was 0.41:1 respectively. The percentage of women vs. men for a previous systemic allergic reaction was 23.35% vs. 32.35%, and for a previous anaphylactic reaction was 10.18% vs. 14.71% respectively. The mean age of patients in the sample was  $43.36 \pm 15.65$  years with a min/max age of 18/87 years, 50% aged  $\leq 46$  years and 25% aged  $> 55$  years. A non-significantly higher presence of female compared to male patients was determined for the following aspects: a) vaccine ingredient 1.80% vs 1.47% ( $p=1.0000$ ); b) food allergy 10.18% vs 2.94% ( $p=0.0699$ ); c) dust/pollen allergy 15.06% vs 11.76% ( $p=0.5108$ ); and d) allergy to an unknown cause 10.78% vs 5.88% ( $p=0.3259$ ). Males were significantly more prevalent than females for Hymenoptera venom allergy for 26.47% vs 11.98% ( $p=0.0062$ ); Before the application of allergy tests for both COVID-19 vaccines included in the study, it was observed that the risk of any allergic event in all categories was higher in women of all ages. The RR (Risk ratio) of women vs men for any adverse allergic event increased from 1.53 and 1.60 in the youngest age groups to 4.80 for the 50-59 age group, and then decreased to 0.80 in the 70-79 age group. The risk of allergic reaction after allergy testing to the COVID-19 vaccine was significantly lower in men vs women for  $aRR=0.69$  [95% CI (0.61-0.73)]; significantly higher with increasing age for  $aRR=1.14$  [95% CI (1.11-1.28)]; and significantly higher for AZD1222 (AstraZeneca) vs mRNA (BNT162b2, Pfizer) for  $aRR=1.49$  (1.37-1.70). No patient had a positive SPT reaction to mRNA (BNT162b2, Pfizer) or AZD1222 (AstraZeneca). Testing for allergic reactions to mRNA (BNT162b2, Pfizer) and AZD1222 (AstraZeneca) indicated that 2.74% vs 2.53% of patients had a positive IDT result, respectively. IDT (1/100) positive result was observed in 0.68% of patients tested with mRNA (BNT162b2, Pfizer) and 2.53% of patients tested with AZD1222 (AstraZeneca). IDT (1/10) positive result was observed in 2.05% of patients tested with mRNA (BNT162b2, Pfizer) and 2.53% of patients tested with AZD1222 (AstraZeneca). Постоеше сигнификантно повисоко ниво на IgE IU/ML кај испитаниците со позитивни алерголошки тестови на Intradermal Test – IDT (1/100; 1/10) за вакцините mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) споредено со оние со негативни алерголошки

тестови за консеквентно  $Z=-2,811$ ;  $p=0,0049$  vs  $Z=-3,093$ ;  $p=0,0019$ . There was a significantly higher level of IgE IU/ML in respondents with positive allergy tests on IDT (1/100; 1/10) to the mRNA vaccines (BNT162b2, Pfizer) and/or adenoviral vector AZD1222 (AstraZeneca) compared to those with negative allergy tests for  $p=0.0049$  vs  $p=0.0019$  respectively. A significant positive correlation of the level of total IgE IU/ML was found with: a) total number of allergens ( $R(235)=0.259$ ;  $p=0.00005$ ); b) positive test on IDR 1/100 ( $R(235)=0.184$ ;  $p=0.0046$ ); and c) positive IDR 1/10 ( $R(235)=0.202$ ;  $p=0.0018$ ), as well as a non-significant positive correlation with female and vaccine hypersensitivity/first dose of COVID-19 vaccine.

**Conclusion:** Findings on the effect of SPT and IDT testing in predicting allergic reactions to COVID-19 vaccines, either mRNA (BNT162b2, Pfizer) or adenoviral vector AZD1222 (AstraZeneca), are still very limited and further research is needed. Healthcare professionals must be aware of this reality and counsel patients accordingly.

**Keywords:** COVID-19, vaccine, hypersensitivity; SPT, IDT, mRNA, adeno viral vector, IgE, allergy

## 1. ВОВЕД

### 1.1. Историски преглед на поимот алергиски реакции

Алергиските реакции се познати уште од античко време. Описи на респираторни симптоми слични на бронхијална астма како и хронични дерматолошки состојби, што денес се препознаваат како можни манифестации на алергиски нарушувања, датираат од времето на Хипократ (околу 400 година п.н.е.) (1). Сепак, концептот на алергија како издвоен клинички ентитет почнал да се развива дури во XIX век. Во 1819 година, британскиот лекар John Bostock ја објавил првата научна дескрипција на сезонски алергиски ринитис (т.н. „сенска треска“), додека до 1870-тите години истражувачи како Charles Blackley во Обединетото Кралство и Morrill Wyman во САД експериментално демонстрирале дека поленот претставува примарен причинител на овие симптоми (2).

Почетокот на XX век се одликува со клучни пресврти во разбирањето на алергиската хиперсензитивност (3). Во 1902 година, француските физиолози Charl Risse и Paul Portier го опишале феноменот на анафилакса. Согледувањето произлегло после експериментално набљудување дека повторна изложеност на одредени токсични супстанции кај експериментални животни не доведува до заштитен имун одговор, туку до животозагрозувачка реакција (3). Неколку години подоцна, во 1906 година, современиот концепт на „алергија“ (од грчките зборови *allos* – „друго“ и *ergon* – „дејство“) бил воведен од Clemens von Pirquet. Тој ја дефинирал алергијата како изменета (потенцирана) реактивност на имунолошкиот систем при изложување на надворешни антигени (1). Овој феномен го забележал кај пациенти со серумска болест и сенска треска, што претставувало концептуална основа за имунолошката природа на ваквите состојби (1).

Во 1921 година, германските истражувачи Karl Prausnitz и Heinz Küstner експериментално покажале дека пренослив фактор во серумот на алергичен пациент може да индуцира чувствителност кај неалергично лице – експеримент познат како Prausnitz–Küstner тест (4). Ова набљудување претставувало прв индикациски доказ за постоење на специфични циркулирачки антитела, тогаш наречени „реагини“, како медијатори на алергискиот одговор (4). Во 1923 година, американските алерголози

Arthur Cоsa и Robert Hooke го прецизирале концептот на атопија, односно наследна предиспозиција за развој на алергиски болести како бронхијална астма и алергиски ринитис, со што била потврдена и генетската компонента во патофизиологијата на алергиите (5).

Истражувањата во областа кулминирале во средината на XX век со откривањето на специфичното антитело одговорно за непосредниот тип на хиперсензитивност. Во 1966 и 1967 година, независно една од друга, научните групи предводени од Kimishige Ishizaka и Gunnar Johansen успеале да го идентификуваат имуноглобулин E (IgE), петта класа на имуноглобулини, и да покажат дека токму ова антитело ја предизвикува дегранулацијата на мастоцитите и базофилите по експозиција на алерген, што резултира со ослободување на хистамин и други инфламаторни медијатори (6). Ова откритие го воспоставува молекуларниот механизам на алергиските реакции и претставува фундаментален пресврт во разбирањето и дијагностиката на болести како што се сенски ринитис, бронхијална астма и анафилаксија (6).

Кумулативно, овие историски достигнувања, од античките описи до откривањето на IgE, ја поставуваат научната и клиничка основа за современото толкување, дијагностицирање и менаџирање на алергиските нарушувања во современата медицинската пракса.

## 1.2. Епидемиологија на алергиски реакции

Алергиската реакција претставува имунолошки посредуван одговор на хиперсензитивност кон нормално безопасна супстанција (алерген) (7). Кај алергичните лица, имуниот систем погрешно ги препознава безопасните антигени од животната средина, како што се поленот, протеините од домашна прашина (грини), одредени намирници или отрови од инсекти како закана, и реагира со прекумерна воспалителна реакција (7). Овој одговор најчесто е посредуван со продукција на IgE антитела насочени против алергенот, предизвикувајќи ослободување на воспалителни медијатори што ги создаваат клиничките симптоми (7,8).

Алергиските заболувања се широко распространети на глобално ниво, при што само алергискиот ринитис е присутен во генералната популација од 10–40% согласно возрасни групи, пол, место на живеење и други демографски и географски специфики (9). Дополнително IgE-сензибилизација кон алергени од животната средина е присутна кај околу 40% од популацијата што претставува показател дека скоро половина од луѓето имаат атописка склоност, иако не сите ќе развијат клинички манифестации на алергија (10, 11). Особено подложни се лицата со атописка предиспозиција и најчесто со позитивна фамилијарна анамнеза за алергии. Зголемената продукција на IgE резултира со поголема чувствителност за развој на состојби како сенска треска, астма, егзема и алергии на храна (7, 8).

Присуството на еден алергичен родител носи приближно 30–50% ризик за развој на алергија кај детето, кој се зголемува на околу 60–80% доколку двата родители се алергични (12). Покрај тоа, фактори од животната средина (како што се микробната изложеност во раното детство или загадувањето) исто така го зголемуваат ризикот за алергии, но растечката преваленција на алергиските нарушувања во индустријализираните општества во последните децении го нагласува значајното јавно-здравствено влијание на овие состојби (8,13,14).

Трендот на раст на преваленцијата е особено изразен во индустријализираните општества, каде што зачестеноста на алергиските болести континуирано се зголемува повеќе од 50 години наназад (15). Во Европа, алергискиот ринитис зафаќа приближно една петтина од возрасната популација. Истражувањата на овој континент укажуваат дека околу 20-30% од европејците страдаат од алергиски ринитис (16,17). Секако, постојат разлики меѓу земјите, на пример, во некои делови од Јужна Европа стапката на алергиски ринитис е околу 17%, додека во Северна и Западна Европа истата изнесува 25–30% (16).

И покрај варијациите, јасно е дека алергиските нарушувања претставуваат значаен дел во глобалниот товар на болести во Европа. Генерално во индустријализираните земји, стапките на сензибилизација на барем еден алерген кај училиштната младина се движат од 40–50%, што укажува на раширена изложеност и имуно-реактивност уште од младоста (15).

Согласно податоците достапни од ограничен број на публикувани епидемиолошки студии, состојбата со алергиските болести во земјите на Западен Балкан е слична како во остатокот од Европа. Во големо мултицентрично истражување во Србија и Црна Гора е утврдено дека кај децата на возраст од 6–7 години 12-месечната преваленца на симптоми на алергиски ринитис изнесува околу 11–19% во зависност од регионот (18). Овие бројки се споредливи со оние во други европски земји, што покажува дека Балканскиот регион не е поштеден од трендот на пораст на алергиските нарушувања.

Локалните податоци од Република Северна Македонија дополнително го потврдуваат овој тренд на пораст. Според лонгитудинални испитувања спроведени во главниот град Скопје, преваленцијата на алергиски ринитис кај возрасни се движи од 11–12% во средината на деведесетите години на XX век до 17–21% во првата деценија на 21-от век (19). За состојбата со преваленцијата на алергиски ринитис во Република Северна Македонија е и податокот дека во 1995 година таа изнесувала 11.5%, во 2003 година се зголемила на 20.8%, а во 2010 година имало благо намалување со вредност од 17.4% (18,19).

Значајниот пораст на алергиските заболувања во релативно краток временски период ја отсликува глобалната состојба со присуство на предиктивни фактори како што се промените во околината, урбанизацијата, климатските промени и современиот стил на живот кои се посочуваат како можни двигатели на зголемената зачестеност на атописките состојби (16,18).

Покрај алергискиот ринитис, широка распространетост имаат и другите атописки нарушувања. Се проценува дека ширум светот бронхијалната астма, честопати поврзана со алергија, засега повеќе од 300 милиони луѓе (20), додека атопискиот дерматитис е проблем кај 20% од педијатриската и кај околу 10% од нозрасната популација во високоразвиените земји (21).

Во последните децении, алергиите на храна стануваат се позачестени. Се проценува дека во САД околу 5.8% од децата имаат алергија на минимум еден прехранбен продукт (22).

Животно-загрозувачките системски реакции, како анафилакса се ретки. Се проценува дека доживотната преваленција на анафилаксија во популацијата изнесува од 0.05% до 2% (23). Сепак, и покрај релативната реткост, апсолутниот број на лица под ризик за тешки алергиски реакции е значаен, имајќи предвид колку широко се распространети алергиските болести во глобални рамки.

### 1.3. Клинички и дијагностички аспекти на алергиски реакции

Алергиските реакции претставуваат прекумерни имунолошки одговори, најчесто од тип I (непосредна) хиперсензитивност според класификацијата на Гел и Кумбс (7). Кај типична реакција од тип I, првичната изложеност на алергенот доведува до „сензибилизација“ каде што алергенот се презема од антиген-презентиращките клетки и ги стимулира Б-лимфоцитите да продуцираат алерген-специфични IgE антитела (7). Овие IgE молекули се врзуваат за високоафинитетни рецептори на мастоцитите и базофилите (7). При повторна изложеност на алергенот, тој се врзува и ги вкрстува IgE антителата на овие клетки, што доведува до нивна активација и дегранулација, односно ослободување на претходно формирани воспалителни медијатори како хистамин, триптаза, простагландини и леукотриени (7). Ослободувањето на овие медијатори иницира воспалителна каскада што резултира со типичните карактеристики на акутна алергиска реакција (вазодилатација, зголемена васкуларна пермеабилност, контракција на мазната мускулатура, зголемена секреција на слуз и сл.) (7). Резултатот е брза појава на симптоми, најчесто во рок од неколку минути по изложувањето на алергенот. Ваквите IgE-посредувани одговори се основа на чести алергиски состојби како уртикарија, алергиски ринитис, бронхијална астма и анафилакса (7).

Покрај реакциите од тип I, и други механизми на хиперсензитивност можат да бидат вклучени во патогенезата на одредени алергиски реакции. Во оваа група спаѓаат реакциите од тип II (цитотоксични, антитело-посредувани) и тип III (посредувани преку имуни комплекси), при што одредени реакции на лекови и серумската болест се резултат на IgG-посредувани механизми и формирање на циркулирачки имуни комплекси (7). Исто така, реакциите од тип IV, одложена хиперсензитивност посредувана од Т-лимфоцити, а не од антитела, се во основа на контактен дерматитис (како што е

алергијата на отровен бршлен или никел) и некои кожни реакции по вакцинација или примена на лекови (7). Сепак, во клиничката пракса терминот „алергиска реакција“ најчесто се однесува на IgE-посредуваните реакции од тип I, доколку не е поинаку наведено. Одложените хиперсензитивни реакции се јавуваат часови или денови по изложувањето и најчесто не се IgE-посредувани (7,8). Сите четири типа на хиперсензитивност биле дефинирани од Кумбс и Гел, нагласувајќи дека алергиските/имунолошките реакции можат да имаат различни механизми, но сепак, активацијата на мастоцитите преку IgE останува прототипскиот пат за непосредните алергиски реакции (7).

Алергиските реакции можат да зафатат практично секој органски систем, но карактеристично најчесто ги зафаќаат кожата, респираторниот тракт, гастроинтестиналниот тракт и кардиоваскуларниот систем (7). Тежината може да зависи од дозата на алергенот, патот на изложување и индивидуалните фактори на домаќинот, но истата не е секогаш предвидлива (24).

### 1.3.1. Клинички манифестации

Благите или локализирани реакции се чести, на пример, алергиите на инхалаторни алергени (полени, грини од домашна прашина, алергени од животни) најчесто предизвикуваат алергиски ринитис, кој се манифестира со кивање, назална конгестија, бистра ринореја, чешање на очите и грлото (7). Слично, воздушните или контактните алергени можат да доведат до алергиски конјунктивитис (солзење, чешање на очите) или атописки дерматитис (егзема) со интензивен пруритичен кожен осип (7,8).

Уртикаријата и ангиоедемот се типични кожни манифестации на IgE-посредувани реакции, кои често настануваат после изложеност на храна, лекови или убоди од инсекти (25, 26). Гастроинтестинални симптоми како гадење, повраќање, грчеви, абдоминална болка и дијареја можат да се јават, особено кај алергии на храна (7). Кај пациентите со бронхијална астма доаѓа до стеснување на долните дишни патишта (свиркање, кашлица, диспнеа) како резултат на алерген-индуциран бронхоспазам и воспаление на дишните патишта (27).

Тешките алергиски реакции можат да преминат во системска анафилакса, која претставува животозагрозувачка состојба (24). Анафилаксата обично започнува неколку минути по изложување на предизвикувачкиот алерген (на пример, консумирање кикирики, убод од пчела или инјектирање на лек) и се карактеризира со мултисистемско зафаќање (7,28). Типични клинички знаци вклучуваат дифузна уртикарија и еритем, ангиоедем (често на лицето, усните, јазикот или ларинксот) и бронхоспазам со појава на свркање и респираторен дистрес. Може да се јави ларингеален едем со рапав глас или стридор, како и хипотензија поради генерализирана вазодилатација и екстравазација на плазма (анафилактичен шок) (7, 28). Тахикардијата е честа, а пациентите можат да почувствуваат вртоглавица или синкопа како резултат на намалена перфузија (7,28).

Дополнителни клинички манифестации на алергиски реакции се гастроинтестиналните кои најчесто се јавуваат во облик на повраќање, дијареја и абдоминални грчеви (7, 28).

Клинички, анафилаксата се дефинира со брз почеток на овие мултиоргански симптоми со потенцијална компромитација на дишните патишта и/или колапс на крвниот притисок (24,28). Без навремено лекување, анафилаксата може да биде фатална (24,28). Сепак, со соодветен третман, дури и тешките реакции најчесто се реверзбилни, а смртните исходи се ретки во медицинската пракса (29).

### 1.3.2. Дијагностички алерголошки тестирања

Дијагностицирањето на алергиска реакција започнува со темелна анамнестичка евалуација и физикален преглед. Особено значајна е хронолошката корелација помеѓу изложеноста на потенцијален алерген и појавата на клиничките симптоми, која овозможува првична ориентација кон типот и механизмот на реакцијата. Во рамките на анамнезата, неопходно е детално да се идентификуваат можните предизвикувачки фактори, вклучително и внесена храна, употребени медикаменти, изложеност на инсекти или инхалаторни алергени од околината (на пример полен, прашина, животински епител и сл.). Дополнително, се проценува времето на настанување и времетраењето на симптомите, како и евентуалниот повторлив карактер со сезонски или интермитентен

облик што укажува на специфична алергиска етиологија. Податоци за присуство на атопија или други алергиски нарушувања кај блиски членови на семејството значително ја зголемуваат веројатноста за имунолошки посредувана реакција, со оглед на добро документираната генетска компонента во патогенезата на алергиските состојби. Оваа иницијална фаза на дијагностичкиот процес претставува основа за понатамошна целна алерголошка евалуација (24,30,31).

Откако ќе се идентификува веројатен алергенски предизвикувач, се пристапува кон таргетирано тестирање за потврда на IgE-посредувана сензибилизација. Кожниот прик-тест (skin prick test, SPT) е основна дијагностичка алатка за проценка на непосредни алергиски реакции (30). Истата се изваедува на тој начин што разреден екстракт од суспектниот алерген се нанесува во површинските слоеви на кожата, најчесто на подлактицата или грбот, со мал убод (30, 31). Во рок од околу 15 минути, позитивниот тест резултира со карактеристична wheal-and-flare реакција на местото на апликација (издигната папула со околен еритем), што укажува на присуство на IgE антитела специфични за тој алерген (30, 32). Кожните прик-тестови се безбедни и високо сензитивни за најчестите алергени, при што можат да се тестираат повеќе алергени во една сесија (32). Доколку резултатите од SPT се негативни или нејасни, а клиничкото сомнение останува високо, може да се изведат интрадермални тестови (инјекција на мала количина алерген во дермисот), кои се посензитивни, но носат нешто поголем ризик од системска реакција (33). Кај контактните алергени, се применува таканаречено patch-тестирање, при што супстанцијата се аплицира под оклузивни фластери на кожата во тек од 48 часа, со цел детекција на одложена хиперсензитивна реакција (34,35).

Покрај кожно то тестирање, серолошките испитувања овозможуваат мерење на алерген-специфични IgE антитела во крвта. Алерген-специфичните IgE имуноанализи се корисни кога кожните тестови се контраиндицирани или неизводливи, на пример, кај пациенти со распространет егзем или кај оние кои мора да продолжат со земање антихистаминици што би ја потиснале кожната реактивност (36). Зголемено ниво на IgE специфично за одреден алерген ја поддржува дијагнозата на IgE-посредувана алергија (37,38). Вкупниот серумски IgE е помалку специфичен, но може да биде зголемен кај атописки лица (39). Други лабораториски наоди за време на алергиски реакции можат да вклучуваат еозинофилија во периферната крв, иако таа не е специфична (40).

Во одредени случаи, се спроведуваат провокациски тестови под медицински надзор, на пример, орални провокациски тестови со храна или тестови со лекови, при што пациентот прима постепено зголемувачки дози од суспектниот алерген, со цел потврда на клиничка реактивност кога анамнезата е нејасна, а кожните и IgE тестовите се негативни или недостапни (41,42). Овие тестови носат одреден ризик и се изведуваат само кога се неопходни, секогаш со подготвена итна терапија (41,42).

Важно е да се нагласи дека секој позитивен алерголошки тест мора да се интерпретира во клинички контекст. Кожните и серолошките IgE тестови можат да дадат лажно позитивни резултати и сами по себе не ја одредуваат тежината на реакцијата што пациентот може да ја развие (43).

#### 1.4. Протоколи за тестирање/ одобрување на вакцини

Во стандардни услови, развојот на една вакцина е строго контролирана постапка што има за цел да обезбеди сигурност и ефикасност пред вакцината да се пушти во широка употреба. Во вообичаени околности, потребни се повеќе години (често 10–15 години на претклинички и клинички испитувања) пред една експериментална вакцина да го помине патот од лабораторија до лиценциран производ, (44).

Претклиничките испитувања се одвиваат на животински модели, каде што се проценува безбедноста и имуногеноста на вакцината - кандидат. Позитивните резултати овозможуваат премин во клиничка евалуација кај луѓе (45).

Клиничките испитувања се одвиваат во три главни фази и тоа: а) Фаза I (20–80 здрави доброволци) се фокусира на безбедноста и прелиминарната имунолошка реакција; б) Фаза II (100–300 испитаници) детално го оценува имунолошкиот профил, дозирањето и несаканите ефекти; и в) Фаза III (илјадници испитаници) ја потврдува ефикасноста и идентификува поретки несакани реакции (45).

После успешни резултати, производителот поднесува обемна документација до надлежните тела, кои вршат научна ревизија и одлучуваат за одобрување (45). Дури и по лиценцирањето, вакцината останува под надзор преку т.н. Фаза IV, односно постмаркетиншко следење преку системи за фармаковигиланца како VAERS (Adverse Event Reporting System) и VSD (Vaccine Safety Datalink), кои обезбедуваат детекција на ретки или доцно појавени несакани ефекти (45).

#### 1.4.1. Протоколи во посебни околности

Во услови на глобална здравствена криза (епидемија или пандемија), постојат механизми со кои процесот на тестирање на вакцината може значително да се забрза, без притоа да се наруши научниот и безбедносниот интегритет. За помалку од една година од појавата на новиот коронавирус, повеќе вакцини против COVID-19 беа развиени, тестирани и условно одобрени за употреба низ светот (46). Ова забрзување беше овозможено преку неколку клучни фактори. Еден од нив беше преклопување на фазите на испитување, односно одредени вакцини влегоа паралелно во Фаза II и Фаза III, дури и додека се уште се собираа податоци од претходната фаза (46). Исто така, регулаторните агенции применија итни процедури за одобрување. На пример, американската FDA издаде Authorization за итна употреба (EUA) за првата вакцина (Pfizer-BioNTech) уште во декември 2020 година, веднаш откако прелиминарните резултати од Фаза III покажаа висока ефикасност и прифатлив безбедносен профил (46). Слично, Европската агенција за лекови (EMA) одобри условна употреба на неколку вакцини против COVID-19 во почетокот на 2021 година базирано на прелиминарни резултати од завршните фази на испитувањата (46).

Итните регулаторни патеки овозможуваат вакцинацијата да започне порано отколку во нормални услови, со тоа што производителите се обврзуваат да продолжат да доставуваат податоци од тековните студии и да вршат постојан мониторинг (46).

Покрај регулаторните иновации, огромната глобална вложеност на ресурси и научна соработка значително го скратија времето за развој на вакцините во пандемиски услови (46). Искористени беа нови платформи за вакцини кои имаат пократок циклус на дизајнирање и производство, благодарение на веќе постоечките научни сознанија за тие технологии (46). На пример, mRNA вакцините беа брзо прилагодени на SARS-CoV-2 геномот и релативно лесно произведени во големи количини, за разлика од класичните методи кои бараат одгледување на вируси или клетки (46).

Искуството со COVID-19 покажа дека со соодветна мобилизација, вакцините во пандемија може да бидат тестирани и пуштени во употреба многу побргу од вообичаеното, но притоа клучните принципи на безбедност и ефикасност остануваат непроменети, се изведуваат рамноправно или забрзано со зголемен интензитет на преглед на податоците (46). По започнувањето на масовната вакцинација, следењето на безбедноста (пример: преку системи за пријавување на несакани реакции) е уште поригорозно и постојано, за да се осигура дека забрзаното воведување не пропуштило никакви значајни ризици (46).

## 1.5. Алергиски реакции на вакцини

Вакцините, како и секој друг фармацевтски препарат, можат да предизвикаат алергиски реакции. Алергиските реакции поврзани со вакцини се имунолошки посредувани одговори на една или повеќе компоненти од составот на вакцината (47). Не само активниот имунизационски антиген, туку и резидуалните супстанции од производствениот процес или додадените ексципиенси можат да делуваат како алергени (47). На пример, некои вакцини се произведуваат со употреба на кокошкини јајца (како вакцините против инфлуенца и жолта треска) и можат да содржат траги од овалбумин (јајчен протеин), што историски предизвикувало загриженост кај пациенти со алергија на јајца (47). Сепак, во секојдневната пракса, тешките реакции на вакцини базирани на јајца се многу ретки, а актуелните препораки дозволуваат нивна апликација под медицински надзор кај повеќето лица со алергија на јајца (47).

Желатинот кој се користи како стабилизатор во одредени живи вакцини (како вакцината против морбили, рубеола и паротитис (МРП) или вакцина против варичела) е идентификуван како алерген одговорен за дел од случаите на анафилакса поврзана со вакцини (48,49).

Други компоненти на вакцините кои се поврзуваат со алергиски реакции вклучуваат протеини од квасец (кај рекомбинантни вакцини добиени со квасечна експресија), латекс (природна гума во делови од шприцевите, што може да предизвика реакции кај лица со алергија на латекс) и антибиотски резидуи (како неомицин или полимиксин Б, кои се користат во производствениот процес) (47). Во најголем дел од случаите, механизмот на алергиската реакција е IgE-посредувана хиперсензитивност од тип I кон некој од ексципиенсите (47). На пример, кај лица чувствителни на желатин може да се развијат IgE антитела кои предизвикуваат анафилакса по изложување на вакцини што содржат желатин (49).

Постојат единечни студии за одложени хиперсензитивни реакции (тип IV) по вакцинација, како што се изразени локални реакции или формирање грануломи на местото на апликација (50–52). Овие реакции не се IgE-посредувани и обично имаат помалку акутен тек (50). Класичен пример за не-IgE посредувана реакција на вакцина е Аргус реакцијата (имуно-комплексна хиперсензитивност од тип III), која се манифестира со изразен локален оток и болка на екстремитетот неколку часа после апликација на бустер доза од вакцина против тетанус или дифтерија (53). Ваквите одложени реакции, иако непријатни, се самоограничувачки и се третираат со симптоматска терапија (53).

Сериозните непосредни алергиски реакции на вакцини се исклучително ретки (54). Епидемиолошките податоци покажуваат дека алергиски реакции (од било која тежина) се јавуваат приближно со зачестеност од околу 1/50.000 до 1/1.000.000 аплицирани дози, додека анафилакса се проценува на околу 1/100.000 до 1/1.000.000 дози за повеќето вообичаени вакцини (47). Голема студија од системот Vaccine Safety Datalink укажува на вкупната стапка на анафилакса предизвикана од вакцини на околу

1,3 случаи на милион дози (55). За споредба, овој ризик е понизок од ризикот за анафилакса предизвикана од многу видови на храна (56, 57).

Анафилакса после вакцинација најчесто започнува во рок од неколку минути (обично во првите 15–30 минути) после апликацијата поради што се препорачува период на набљудување додека пациентот е сеуште во здравствената установа (51,58).

Клиничките манифестации на вакцинално-индуцирана анафилакса се идентични со оние на секоја друга анафилакса и се третираат според стандарден протокол на вакви настани (со адреналин, антихистаминици, обезбедување на дишните патишта, интравенски течности итн.) (59).

Меѓународниот консензус од 2016 година (ICON: Allergic Reactions to Vaccines) обезбеди насоки за евалуација и менаџмент на алергиски реакции поврзани со вакцини, нагласувајќи дека пациентите со сомневање за алергија на вакцина треба да бидат упатени за понатамошна евалуација кај алерголог (59). Евалуацијата може да вклучува кожно тестирање со самата вакцина или со поединечни компоненти од вакцината. По потреба можна е примена на протокол за постепена провокација или десензитизација под строго контролирани услови за да се минимизираат физичките и/или психолошките негативни реакции на алергенскиот стимул (59).

## 1.6. Видови на COVID-19 вакцини

Во рамките на пандемијата на SARS-CoV-2 развиени беа неколку типови вакцини, кои се разликуваат по начинот на претставување на вирусниот антиген на имунолошкиот систем и тоа:

- **mRNA вакцини** – (Pfizer-BioNTech – BNT162b2, Moderna – mRNA-1273) (60)  
Овие вакцини содржат месинџер RNA кој кодира за спајк (S) протеинот на вирусот. По инјектирање, клетките го преведуваат овој mRNA во спајк протеин кој го стимулира имунолошкиот одговор. Се пакуваат во липидни наночестички кои содржат полиетилен гликол (PEG) – потенцијален алерген во ретки случаи.

- **Векторски (аденовирусни) вакцини** – (Oxford-AstraZeneca – ChAdOx1 nCoV-19, Johnson & Johnson – Ad26.COV2.S, Sputnik V) (61) Овие вакцини користат модифициран аденовирус како вектор за внесување на генот што кодира за спајк протеинот. Тие не можат да предизвикаат инфекција, бидејќи вирусот е неспособен за репликација. Вакцините од овој тип содржат полисорбат 80, кој може да вкрстено реагира со PEG кај чувствителни лица.
- **Инактивирани (мртви вирусни) вакцини** – (Sinopharm – BBIBP-CorV, Sinovac – CoronaVac) (62). Во овие вакцини вирусот е целосно инактивиран со хемиски агенси ( $\beta$ -пропиолактон), но го задржува спајк протеинот кој го активира имунитетот. Содржат адјуванти како алуминиумски соли кои ја засилуваат имунолошката реакција, но многу ретко можат да предизвикаат локални или системски хиперсензитивни реакции.
- **Субединични/ протеински вакцини** – (Novavax – NVX-CoV2373) (63) Содржат пречистени делови од спајк протеинот заедно со адјувант (Matrix-M) кој ја зголемува имуногеноста. Овој тип има многу низок ризик за алергиски реакции, бидејќи не содржи PEG или полисорбат.

## 1.7. Алергиски реакции и COVID-19 вакцини

Развојот на вакцините против COVID-19 (mRNA-вакцините BNT162b2/Pfizer–BioNTech и mRNA-1273/Moderna) за време на COVID-19 пандемијата доведе до иницирање на зголемено внимание кон алергиите поврзани со вакцините (64). По започнувањето на масовната примена на овие вакцини кон крајот на 2020 година, беа пријавени ретки случаи на анафилактични реакции, што резултираше со засилено следење од страна на јавно-здравствените институции (64). Раните проценки од системот за пријавување на несакани настани после вакцинација (VAERS) при Центарот за контрола на болести (CDC) укажаа на стапки на анафилакса од приближно 4,7 случаи на милион аплицирани дози за Pfizer вакцината и околу 2,5 случаи на милион за вакцини на Moderna (65). Овие податоци одговараат на приближно еден случај на анафилакса на

200.000 вакцини на Pfizer и еден случај на анафилакса на 360.000 вакцини на Moderna. Иако оваа стапка е повисока споредено со истата кај некои постари вакцини, таа сепак претставува знак за потенцијален ризик (66). Подоцнежните анализи потврдуваат слични стапки со приближно 5 случаи на анафилакса на 1.000.000 дози за Comirnaty (Pfizer) и 3 на 1.000.000 за Spikevax (Moderna), додека за векторската Johnson & Johnson (Janssen) вакцината стапката на анафилакса се проценува на околу 9 случаи на милион аплицирани дози (67).

Подетална анализа на 66 потврдени случаи на анафилакса после примена на mRNA вакцини против COVID-19 покажа дека 95% од случаите се јавиле кај жени, а мнозинството од засегнатите лица (приближно 79–85%) имале документирана анамнеза за алергии или алергиски заболувања (65). Оваа прекумерна застапеност на жени и atopиски лица кај случаите на вакцинално-индуцирана анафилакса е во согласност со познатите епидемиолошки трендови, според кои жените и лицата со atopиска предиспозиција генерално имаат повисок ризик за анафилактични реакции на различни предизвикувачи (68). Значајно е што не биле пријавени смртни исходи како последица на анафилакса после вакцинација против COVID-19, а сите пациенти во овие серии на случаи се опоравиле со соодветен третман (65). Со оглед на обемот на вакцинацијата, овие наоди беа охрабрувачки бидејќи алергиските реакции на COVID-19 вакцините се исклучително ретки и вообичаено успешно се контролираат со стандардните протоколи за третман на анафилакса (65, 68).

### 1.7.1. Можни механизми за алергиски реакции на COVID-19 вакцини

Истражување за пријавените случаи на анафилакса во САД и Европа укажува дека инциденцијата на анафилакса после COVID-19 вакцинација изнесува 3–9 случаи на милион дози во САД и околу 14 случаи на милион дози во Европа. Овие резултати укажуваат на намалување во споредба со првичните проценки, што веројатно се должи на подоброто препознавање и известување (69). Иако инциденцијата благо варира зависно од типот на вакцината при што иницијално најголем интерес предизвикаа mRNA вакцините (поради присуството на PEG како ексципиент), но последователно следеа

согледувањата дека, иако ретко, и векторските вакцини можат да предизвикаат анафилактични реакции (69).

Многубројни студии за алергии предивикани од COVID-19 вакцините укажуваат дека ексципиенсите во составот на вакцините, а не самиот mRNA или спајк-протеинот, се веројатно одговорни за овие реакции (65,70–72). Полиетилен гликолот (PEG), кој претставува полимер што се користи како стабилизатор во липидните наночестички на mRNA вакцините, е идентификуван како потенцијален алерген. PEG е препознаен и како редок причинител на IgE-посредувана анафилакса. Кај некои лица, со своето присуство во одредени лекови, козметички производи и лаксативи PEG е иницијатор за појава на анти-PEG IgE или IgG антитела (65,70–72). Кај алергиските реакции поврзани со mRNA вакцините се забележани докази за анти-PEG имунолошки одговори (65,70–72).

Кај одредени пациенти регистрирани се позитивни базофилни активациски тестови или IgG антитела насочени кон PEG, што укажува на претходна сензибилизација (65). Се претпоставува дека чувствителноста кон PEG може да биде почеста кај лица со повторувани изложувања, а се претпоставува дека честата употреба на производи кои содржат PEG кај жените би можела делумно да ја објасни женската доминација меѓу пријавените случаи (65).

Одредени автори го истакнуваат присуството на друг ексципиенс под назив полисорбат 80. Тој е присутен во некои вакцини против COVID-19 како аденовирусната вакцина на Oxford/AstraZeneca и Janssen и структурно е поврзан со PEG. Докажаната вкрстена реактивност помеѓу PEG и полисорбат се зема во предвид при евалуацијата на пациенти со ризик за алергија на вакцина (65,73,74).

Сè поголем број истражувања укажуваат дека многу од алергиските реакции на mRNA вакцините против COVID-19 можеби не се резултат на класичен IgE-посредуван механизам. Клиничките алерголошки испитувања често покажуваат негативни кожни тестови на PEG и на самите вакцини, а многу мал број случаи демонстрираат присуство на специфичен IgE кон овие компоненти (65). Наместо тоа, согласно голем број на експерти, кај повеќето од овие реакции станува збор за не-IgE-посредуван механизам (65, 72, 75, 76).

Водечка хипотеза на група автори е дека активација на комплементниот систем преку анти-PEG IgG антитела или имунокомплекси, механизам познат како псевдоалергија поврзана со активација на комплементот (CARPA), може да доведе до анафилакса-сличен синдром без IgE посредување (77). Иако клиничката презентација и брзиот почеток на симптомите не можат да бидат разликувани од IgE-анафилакса, доколку CARPA е основниот механизам, тогаш станува збор за реакција на вродениот имунитет на PEG-илирани липидни наночестички (65, 77). Во прилог на ова, една студија забележала дека поголемиот дел од случаите на алергија после mRNA вакцинација веројатно се должат на PEG преку не-IgE имунолошки пат (веројатно комплемент-посредуван), со оглед на несогласувањето помеѓу негативните кожни тестови и позитивните базофилни или серумски IgG наоди (65). Тековните истражувања, вклучително и клинички студии кај високоалергични популации, треба да продолжат со цел подобро разјаснување на механизмите на овие реакции.

### 1.7.2. Искуства од алергиски реакции на COVID-19 вакцини

Актуелните јавно-здравствени препораки укажуваат дека лица со позната алергија на PEG или претходна тешка реакција на инјектиран лек кој содржи PEG треба да ги избегнуваат mRNA COVID-19 вакцините, а лицата со анамнеза за непосредна алергиска реакција на полисорбат не треба да примаат аденовирусни вакцини поради можната вкрстена реактивност (63,78). Понатамошното искуство покажа дека поголемиот дел од лицата со други видови алергии, како на пример алергија на храна, инсекти, лекови и слично, ги толерираат COVID-19 вакцините без проблеми (63,78).

Кај лицата кои доживеале непосредна реакција после првата доза, се препорачува евалуација од страна на алерголог (вклучително и кожно тестирање со PEG или со вакцината, доколку е достапно) за донесување одлука во врска со понатамошните дози (79). Некои лица со благи реакции успеале безбедно да примат втора доза под медицински надзор, понекогаш со премедикација, додека кај лицата со вистинска анафилакса после првата доза обично се советува избегнување на понатамошно вакцинирање (58, 80).

Истражувачите Wolfson и соработниците истакнуваат дека кожното тестирање на ексципиенси (PEG) има ограничена предиктивна вредност, бидејќи повеќето пациенти со сомнителни реакции сепак успешно се ревакцинираат, а можни се и лажно-негативни резултати (81). Ваквите сознанија ја нагласуваат потребата проценката на ризик да се базира на целокупната клиничка слика, наместо само на резултатите од тестовите.

Ризикот за анафилакса после mRNA вакцинација е од редот на 1:200.000 (66), додека ризикот од смрт или тешко заболување од COVID-19 е повеќекратно поголем (82). Дополнително, фаталната анафилакса после вакцинација е исклучително ретка и значително поретка во споредба со фаталните исходи од COVID-19 но сепак сите вакцинални центри треба да се опремени за справување со анафилакса (66, 82). Пациентите кои ги доживеале анафилактична реакција целосно се опоравиле со навремена терапија, додека мнозинство од лицата со висок алергиски ризик успеале безбедно да ги примат вакцините против COVID-19 (83).

Во проспективна студија во Израел со 429 пациенти со висок ризик за алергиски реакции, 96% не доживеале никаква непосредна реакција после примањето на првата доза COVID-19 вакцина (84). Согласно резултатите од оваа студија само три пациенти (0,7%) развиле анафилакса, при што сите се опоравиле без потреба од хоспитализација (84). Се истакнува дека овие три лица не примиле втора доза од mRNA вакцината, бидејќи непосредна реакција по првата доза претставувала контраиндикација за повторна апликација на истата вакцина според актуелните препораки (84). Благи алергиски симптоми (на пример кожен исип или чешање на јазикот) биле забележани кај околу 1,4% од пациентите и лесно биле контролирани со антихистаминици, додека дополнителни 2,3% од пациентите пријавиле симптоми како вртоглавица или пецкање, кои биле оценети како вазовагални или анксиозно поврзани реакции, а не вистински алергиски реакции (84). Дури и кај највисоко ризичните индивидуи кај кои претходно бил направен скрининг, повеќе од 95% ја толерирале вакцината без инцидент под медицински надзор (84). Овој наод укажува дека со соодветни мерки на претпазливост, поголемиот дел од пациентите можат успешно и безбедно да бидат имунизирани.

Слична проспективна студија во САД (Mass General Brigham, Бостон) следела 64.900 здравствени работници после примена на mRNA вакцина и нашла дека околу 2% од испитаниците самоиницијативно пријавиле некаков облик на алергиска реакција (најчесто благи симптоми како осип, чешање, оток или проблеми со дишење), а строги критериуми за анафилакса исполниле само 16 лица, односно 0,025% од вакцинираните (85). Повеќето од овие ретки реакции се јавиле кај жени со историја на алергиски нарушувања, што е во согласност со познатите епидемиолошки трендови дека женскиот пол и атопичната предиспозиција претставуваат ризик-фактори за анафилакса (85).

Berry и соработниците од специјализиран центар за вакцинација во NHS Lothian (Шкотска) укажале на слични резултати. Во рамките на нивното истражување тие вакцинирале 186 пациенти со зголемен ризик за анафилакса (поради претходни реакции на лекови, вакцини или ексципиенси) (86). Во контролирани услови биле аплицирани вкупно 207 дози, при што не бил забележан ниту еден случај на анафилакса (86). Околу 20% од пациентите почувствувале благи транзиторни реакции (пр. локално пецкање, орофацијална трпкавост или осип) кои успешно биле решени со антихистаминици (86). Ниеден пациент немал потреба од адреналин, а сите биле отпуштени на домашно следење без компликации (86). Овие податоци даваат сигурност дека соодветниот пристап овозможува безбедна имунизација и кај најризичните поединци.

Регионалните искуства од Балканот укажуваат на ретки алергиски компликации од вакцини. Во Косово масовната COVID-19 имунизација започна кон крајот на март 2021 година со што е последната земја во Европа. Досегашните објавени податоци од регионот се ограничени но укажуваат на слични трендови како глобалните. Националниот систем за фармаковигиланца на Србија во првите шест месеци од вакцинацијата (до јуни 2021 год.) регистрирал вкупно 1.017 пријави на несакани настани, од кои огромното мнозинство се очекувани локални или системски реакции како болка на место на апликација, краткотрајна треска, или главолка (87). Биле пријавени само неколку непосредни алергиски реакции: еден случај на анафилактоидна реакција после апликација на Pfizer-BioNTech вакцината, две реакции со алергиски карактер после Sinopharm вакцината и една после AstraZeneca, при што сите овие пациенти благовремено се опоравиле без посериозни последици (87). Ниту еден смртен случај не бил поврзан со вакцинацијата (87).

Покрај непосредните реакции, кај COVID-19 вакцините се опишани и одложени реакции, кои се јавуваат часови или денови после апликацијата и генерално не се животозагрозувачки. Тие обично се благи и самоограничувачки и, што е клучно, најчесто не претставуваат контраиндикација за примање на следните дози.

Добро познат пример е феноменот „COVID arm“, забележан кај mRNA вакцината на Moderna (88). Ова се однесува на одложена локализирана кожна реакција која типично се појавува околу 7–8 дена после апликацијата и се манифестира како црвен, индуран (цврст) плак на или во близина на местото на апликација, кој може да предизвика чешање или чувствителност при допир (88). Во серија на случаи со 16 пациенти со „COVID arm“, осипот траел просечно 5 дена, до максимум 21 ден кај еден пациент (88). Хистопатолошките анализи укажале на површен периваскуларен лимфоцитен инфилтрат со еозинофили, што е во согласност со реакција на хиперсензитивност од одложен тип со посредство на Т-клетки (88). Овие одложени локални реакции, иако непријатни, се самоограничувачки и неопасни и не претставуваат причина за одложување или изоставување на втората доза на вакцината (88). Повеќето пациенти од серијата ја примиле втората доза, а околу 70% имале слична одложена реакција, која се повлекла спонтано или со топикални кортикостероиди или антихистаминици (88).

Забележани се и други типови на одложени реакции после давање на COVID-19 вакцина. Некои лица развиле осип или оток еден ден или подоцна после вакцинацијата (84). Во студија во Израел, 14,7% пациенти пријавиле транзиторно чешање или уртикарија во деновите после првата доза (84). Во клиничките испитувања за Moderna после 5–10 дена околу 0,5–1% пациенти развиле осип/ оток на местото на апликација. Истиот се смета за субкутана одложена хиперсензитивност од тип IV (89).

Слични иако поретки реакции се документирани и со други вакцини како тетанус или хепатитис Б, каде феноменот на имунски комплекси или Артус реакцијата може да предизвика одложен локален оток (90, 91). Многу ретко се опишани пообемни кожни ерупции. Неколку студии ги поврзуваат COVID-19 вакцините со кожен васкулитис кој се јавува 1–2 недели после вакцинацијата (92–95). Овие настани се исклучително ретки и сугерираат дека вакцинацијата може, во ретки околности, да активира имунолошки механизми различни од класичните IgE-посредувани патишта (92–95).

### 1.7.3. Првични насоки за справување

Во текот на глобалната кампања за COVID-19 вакцинацијата, регулаторните тела и стручните здруженија издадоа насоки за справување со алергиските реакции. Согласно препораките, секој сомнеж за алергија на вакцина треба да се упати на алерголог, а сите вакцинални пунктови да имаат подготвено адреналин и опрема за итна интервенција (96). Оваа стратегија покажа успех со избегнување на сериозни последици, и генерално многу ретки смртни случаи од анафилакса после вакцина во повеќето земји.

Националниот комитет за имунизација во Србија (каде до средината на 2022 година беа аплицирани милиони дози од разни вакцини, вклучувајќи mRNA, векторски и инактивирани) немаше ниту еден потврден случај на анафилакса после вакцинација (97). Овој успех се припишува на строгото придржување до протоколите согласно кои лицата со анамнеза на алергии биле вакцинирани во болнички услови, со претходна консултација и продолжено набљудување (97).

Слично, истражување од Бугарија со 761 вакцинирани испитаници не евидентирало ниту една тешка алергиска реакција, додека само кај 3 лица после mRNA вакцина и 2 лица после векторска вакцина се појавила генерализирана уртикарија, која се повлекла без компликации (98). Овие регионални искуства ја потврдуваат безбедноста на вакцините и во поширок контекст.

За Косово, програмата за вакцинација започнала во март 2021 година (99). Масовната имунизација во Косово се интензивирала од јуни 2021, а досега нема објавени официјални податоци за анафилаксии после примена вакцина против COVID-19. Согласно достапните информации од институтите за јавно здравје, не се пријавени невообилаени случаи надвор од очекуваното. Сепак, треба да се истакне дека досега во Косово и пошироко на Балканот нема многу објавени научни студии кои ги обработуваат алергиските реакции кон COVID-19 вакцините, што го нагласува значењето на ова истражување.

#### 1.7.4. Стратификација на ризик и високоризични пациенти

Базирано на потенцијалот за тешки непосредни реакции после апликација на вакцина, развиени се протоколи за стратификација на ризик со цел да се идентификуваат лицата за кои можеби се потребни посебни мерки на претпазливост при COVID-19 вакцинација. Критериумите за висок ризик генерално вклучуваат анамнеза за анафилакса на претходна вакцина или инјекциска терапија, како и позната алергија на компоненти од вакцината, особено полиетилен гликол (PEG) или полисорбат (100,101).

CDC и специјализираните алерголошки здруженија препорачуваат лица со позната алергија на PEG (пример: анафилакса после лаксативи или лекови кои содржат полиетилен гликол) да не примаат mRNA вакцини, а лицата со алергија на полисорбат да ги избегнуваат аденовирус-базираните вакцини (100,102).

Пациентите со нејасна анамнеза за алергиски реакции на инјектирани лекови каде што изложеноста на PEG или полисорбат не може да се исклучи, се класифицираат како лица со потреба за зголемена претпазливост. Од друга страна, лицата со алергии на храна, орални лекови или алергиски ринитис/астма се смета дека немаат висок ризик за вакцинална анафиласа. На овие лица им се препорачува да ја примат вакцината со стандардно набљудување од 15–30 минути (101,102).

Во рамките на групите кои се сметаат за високоризични, забележани се и дополнителни клинички карактеристики и тоа:

- Лица со повеќекратни алергии на лекови се често високоризични. Ова може да укаже на потенцијална предиспозиција за активација на мастоцити. Сепак, поголемиот дел од таквите пациенти добро ја толерираат вакцинацијата, под услов лековите на кои претходно реагирале да не содржат PEG или полисорбат (100,103).
- Пациенти со претходни реакции на други вакцини понекогаш се упатувани за проценка. На пример, лица со анамнеза за анафилакса после вакцина против инфлуенца (која може да содржи полисорбат или јајчен протеин) би требало да се вакцинира против COVID-19 под медицински надзор. Испитувањата имале за цел да

утврдат дали претходната реакција е предизвикана од компонента која потенцијално е заедничка со COVID-19 вакцините (101,102);

- Заболувања на мастоцитите или хронична идиопатска анафилакса - иако не се наведени во сите протоколи, овие состојби можат генерално да ја зголемат склоноста кон анафилакса. Некои центри имаат протокол за набљудување на овие пациенти 30 минути со обезбедена итни интервенција по потреба, иако тие немаат специфична алергена контраиндикација. Податоците од сериите на случаи и системите за надзор, не укажуваат на поголемо од просечното ниво на вакцинални реакции кај пациентите со мастоцитоза или идиопатска анафилакса (101,102);
- Асоцирани атописки заболувања - иако овие состојби сами по себе можеби не го зголемуваат ризикот за IgE-посредувана вакцинална алергија, неконтролираната астма секогаш претставува фактор на загриженост при анафилакса, бидејќи може да ја влоши тежината на реакцијата. Поради тоа, на пациентите со тешка астма им се советува нивната состојба да биде оптимално контролирана пред вакцинацијата и како мерка на претпазливост внимателно да бидат набљудувани (101,102).

Искуствата од различни земји покажаа дека речиси сите високоризични пациенти можат безбедно да се вакцинираат со примена на соодветни протоколи. Во една меѓународна студија со 187 лица класифицирани како високоризични пред вакцинацијата (со алергија на PEG/ полисорбат или претходна анафилакса при инјектирање на лекови), 96% имале негативни кожни алерголошки тестови на вакцината и потоа успешно толерирале постепена вакцинација (103,104). Слично на тоа, кај 87 пациенти со сомнителни алергиски реакции после првата доза кои биле упатени на евалуација, над 75% на крајот имале негативни тестови и успеале безбедно да примат следна доза (102,103).

Овие наоди истакнуваат дека ознаката „висок ризик“ не значи дека реакцијата на дадена вакцина е неизбежна односно индицираат дека со внимателна проценка и следење на протоколите, најголемиот дел од овие лица може успешно ја примат вакцината. Пациенти со алергии на храна, полен, животни или инсекти не спаѓаат во оваа група.

## 1.8. Алерголошки кожни тестирања

Со цел за подобра евалуација на пациенти со потенцијална алергија на вакцини, индицирано е кожно тестирање со COVID-19 вакцините или со нивните поединечни компоненти. Двете главни алерголошки техники на кожно тестирање се:

- Кожен прик-тест (Skin Prick Test, SPT): при оваа техника капка од вакцината (или од разредена вакцина/ ексципиенс) се нанесува на кожата на подлактицата, по што со ланцета се прави површен убод низ капката. Со ова се внесува минимална количина од супстанцијата во површинските слоеви на кожата. Доколку пациентот има IgE антитела специфични за некоја компонента, обично се јавува непосредна wheal-and-flare реакција на местото на тестирање во рок од 15–20 минути (папула  $\geq 3$  mm со околна еритема се смета за позитивен резултат) (101,104).
- Интрадермален тест (Intradermal Test, IDT): оваа техника се спроведува со мала количина (обично 0,02–0,05 mL) од разреден раствор се инјектира интрадермално, создавајќи мал „меур“. Овој метод има поголема чувствителност бидејќи поголема количина алерген доаѓа во контакт со имуните клетки, но истовремено носи и повисок ризик од лажно позитивни реакции. Кај COVID-19 вакцините, интрадермалното тестирање се изведува со различни разредувања (на пр. 1:100 или 1:1000 од целосната доза) со цел да се постигне баланс помеѓу сензитивноста и специфичноста. Позитивен интрадермален тест се дефинира како појава на палпабилна еритематозна папула со големина  $\geq 3$  mm на местото на апликација (во споредба со физиолошки раствор како контрола) после приближно 20 минути (101,104).

Кожното алерголошко тестирање е широко користено во дијагностиката на алергии на лекови (на пр. пеницилин) и брзо е адаптирано и за проценка на алергија на COVID-19 вакцини и покрај отсуството на стандардизирани протоколи во раната фаза на вакцинацијата. Некои центри користеле целосна вакцина (Pfizer или Moderna) како тест-материјал, со појаснување дека таа ги содржи сите релевантни компоненти. Истражувачи во Лозана, Швајцарија во својата студија укажуваат дека спровеле SPT со неразредена вакцина и IDT со вакцина разредена 1:100 кај високоризични пациенти (104). Доколку овие тестови биле негативни, пациентите продолжувале со вакцинација,

доколку биле позитивни, вршеле дополнително тестирање со PEG, полисорбат и други состојки за да се идентификува конкретниот алерген (104).

Други групи на научници, како и група во Австрија, тестирале претежно раствори на PEG 2000 и полисорбат 80, наместо целата вакцина, со цел да ја идентификуваат чувствителноста на овие ексципиенси (105).

Истражувачките податоци во раниот период од пандемијата укажуваат дека кожното тестирање за COVID-19 вакцини има висока специфичност, но ограничена сензитивност. Практично, позитивен тест е клинички значаен и веројатно укажува на вистинска алергија, но негативен тест не ја исклучува во целост можноста за алергиска реакција (106).

Студија спроведена во САД покажала дека кај 11 пациенти со сомневање за алергија на вакцина, било направено прик-тестирање односно кај еден интрадермално тестирање со mRNA вакцина, при што сите резултати од тестовите биле негативни (65). Слично, Pitlick и соработниците пријавиле „ниска стапка на позитивност на кожните тестови“ кај евалуирани пациенти после алергиски реакции на првата доза (107).

Во голема кохортна студија од 80 пациенти со реакции после првата доза вакцина, кожното тестирање на PEG и полисорбат било позитивно кај 14 пациенти (18%) (108). Во кохортата, 88% од пациентите примиле втора доза, а од нив, 89% немале никакви или имале само благи симптоми, а само кај 2 (2,8%) пациенти дошло до повторна анафилакса која била третирана со адреналин. Вкупно 3 пациенти со позитивни кожни тестови на PEG сепак примиле втора доза и ја толерирале без инцидент (108).

Генерално резултатите од кожното тестирање не секогаш корелираат со клиничкиот исход и дел од позитивните резултати може да бидат лажно позитивни или да идентификуваат сензитивности кои не доведуваат до клиничка реакција *in vivo* во контролирани услови. Систематски преглед на литература на Greenhawt и сор во 2022 година дополнително го поддржува ваквото тврдење, и опфаќа над 1300 пациенти кои имале непосредна реакција на првата доза и потоа биле ревакцинирани со втора доза под медицински надзор (109). Резултатите се исклучително охрабрувачки, бидејќи 99,84%

од пациентите успешно ја примиле втората доза без сериозни реакции, а само кај 0,16% дошло до повторна анафилакса (109).

Во студија спроведена во Швајцарија, сите пациенти со позитивни интрадермални тестови на mRNA вакцината биле потврдени со базофилен активациски тест (ВАТ), што е во прилог на хипотезата дека позитивните резултати претставуваат вистинска IgE-посредувана алергија (110). Истата студија покажува дека значително поголем процент од пациентите со реакција после вакцинација имаат позитивни кожни тестови (24%) во споредба со претвакциналната високоризична група (4%), што укажува дека реалната реакција после првата доза е посилен индикатор за вистинска алергија споредено со самите ризик-фактори (110). Авторите заклучуваат дека сензибилизацијата на вакцината може да се детектира со интрадермално тестирање и тоа посебно кај лица кои веќе имале реакција (110).

## 1.9. Менаџмент на вакцинација при алергија

Кога пациент ќе биде идентификуван како високоризичен или има доживеано алергиска реакција после првата доза од COVID-19 вакцина, потребен е структуриран пристап за да се одлучи како/дали може да го заврши вакциналниот протокол.

Клучните стратегии за генерален менаџмент вклучуваат (100,101):

- **Продолжено набљудување и подготвеност:** Сите високоризични пациенти се набљудуваат најмалку 30 минути после вакцинацијата (со подготвен адреналин). Во многу случаи, ова е единствената потребна дополнителна мерка, бидејќи кај најголемиот дел од пациентите не се јавува реакција во тој временски период. Некои центри обезбедуваат пациентот да остане во здравствената установа (или во непосредна близина) најмногу до еден час, заради можноста од пролонгирани или бифазни реакции;
- **Премедикација:** Не постои консензус дека премедикацијата со антихистаминици спречува анафилакса, но кај високоалергични лица некои клиничари даваат H1-антихистаминици (а понекогаш и H2-блокатори или монтелукаст) пред вакцинацијата. Кортикостероиди понекогаш се даваат наутро на денот на вакцинацијата кај лица со анамнеза за тешки реакции;
- **Избор на вакцина:** Доколку пациент има потврдена алергија на еден вид вакцина, може да се разгледа опција за алтернативна вакцина. На пример, лице со алергија на mRNA вакцина (поврзана со PEG) потенцијално би можело да толерира аденовирусна вакцина базирана на полисорбат. Во раната фаза на пандемијата ова беше теоретска можност поради ограничениот избор, но подоцна во Европа некои пациенти, под надзор на алерголог, преминале од AstraZeneca на Pfizer или обратно;

- **Постепена (разделена) апликација на дозата:** Уште еден иновативен пристап е постепено дозирање на вакцината. Наместо давање на целата доза одеднаш, таа се дели. Најчесто 10% од дозата прво, а потоа останатите 90% после краток интервал доколку не се јави реакција. Група на клиничари во Швајцарија го применувала овој протокол од два чекори под назив 10/ 90% во ист ден кај пациенти со негативни тестови. Нивните резултати покажале одличен успех (98% од пациентите вклучени во студијата ја толерирале вакцинацијата) (110). Теоретски, постепено дозирање со воведување на мала „тест-доза“ може да го намали ризикот од тешка реакција. Во пракса, доколку пациент е склон кон анафилакса, дури и 10% од дозата може да ја активира истата;
- **Одложување или алтернативна профилакса:** Доколку пациент има потврдена сериозна алергија на сите достапни COVID-19 вакцини (исклучително ретко сценарио), една опција е одложување на понатамошната вакцинација и разгледување на алтернативни стратегии под водство на алерголог, вклучувајќи строго избегнување на експозиција и други превентивни мерки (101);
- **Комуникацијата со пациентот:** претставува клучен аспект на менаџментот. Многу високоризични лица се разбирливо анксиозни во врска со вакцинацијата. Објаснувањето дека ризикот од тешка реакција е од редот на неколку случаи на милион, додека придобивките од вакцинацијата се значајни, помага ризикот да се стави во перспектива. Дополнително, споделувањето на доказите дека повеќето алергични пациенти ја толерираат вакцината без проблеми може значително да го намали стравот. Пациентите исто така треба да се информираат за конкретниот план, што дополнително ја зголемува нивната сигурност при одлуката да продолжат со вакцинацијата.

## 2. МОТИВ

Во Република Косово, вакцинацијата против COVID-19 започна во март 2021 година врз основа на Државниот план за вакцинација против COVID-19 изготвен од Комитетот за имунизација против COVID-19 при Министерството за здравство. Како и во другите земји од регионот, снабдувањето со вакцини првично беше ограничено, поради што приоритет во вакцинацијата им беше даден на популациите со висок ризик, вклучително и здравствените работници; жителите во домовите за стари лица и сите социјални работници; луѓе на возраст над 80 години; како и лица со хронични заболувања (луѓе на дијализа, лица со дијабетес, кардиоваскуларни заболувања) (111,112). Во втората фаза им беше даде приоритет на: лица на возраст од 65–79 години; други лица со хронични заболувања; наставниците и безбедносни сили вклучени во управувањето со COVID-19. Третата фаза вклучуваше вакцинација на приближно 50% од општата популација, вклучувајќи ја возрасната група од 40-64 години, останатото население со значителни здравствени состојби и работниците во јавниот сектор (112,113).

Брзиот развој и лансирањето на неколку нови COVID-19 вакцини (mRNA и адено вирусен вектор) е ново искуство на модерната наука. Загриженоста за појава на хиперсензитивни реакции на самата вакцина или на која било компонента на вакцината е реална и ја наметнува потребата за идентификување на луѓето кои се изложени на ризик од вакво страдање (54,114,115). Пациентите кои се сметаат како високоризични за алергија и/ или имале претходна алергиска реакција на COVID-19 вакцината обично се упатуваат на алерголог за тестирање за алергија на вакцината (116–119).

Мотив за истражување е фактот дека студиите за утврдување на потенцијалните несакани алергиски реакции од COVID-19 вакцината преку кожни тестирања се генерално ограничени. Резултатите од клиничката употребливост на SPT и IDT во донесувањето на одлуките за вакцинација на пациенти со алергија е од голема важност. Согледувањата од истражувањето очекувано ќе придонесат за унапредување на вакциналните протоколи, овозможувајќи лицата со алергиска анамнеза да добијат заштита не само од COVID-19 туку и од другите заразни заболувања со минимизиран ризик од сериозни алергиски реакции.

## 3. ЦЕЛИ

### 3.1. Генерална цел

Генерална цел на истражувањето беше да се процени релевантноста на алерголошките кожни тестирања на вакцините против SARS-CoV-2 (mRNA и аденовирусен вектор) за непосредните и/или одложени алергиски реакции кај пациенти со хиперсензитивност, со цел да се дефинира протоколот за вакцинација со истата вакцина.

### 3.2. Специфични цели

Специфични цели на истражувањето се:

- Да се проценат резултатите од SPT (тест на кожа) направен со вакцини против COVID-19 (mRNA и аденовирусен вектор) кај пациенти со висок ризик од алергиска реакција како и пациенти со хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19;
- Да се проценат резултатите од IDT (интрадермален тест) направен со вакцини против COVID-19 (mRNA и аденовирусна вектор) кај пациенти со висок ризик од алергиска реакција како и пациенти со хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19;
- Да се процени застапеноста на видовите на алергии како и претходните алергиски манифестации кај пациентите со висок ризик од алергиска реакција или хиперсензитивност на вакцина/ прва доза од вакцина против COVID-19 како и поврзаноста на овие податоци со резултатите од алерголошките кожни тестирања односно SPT и IDT направени со вакцини против COVID-19 (mRNA и аденовирусен вектор).

#### 4. ХИПОТЕЗИ

1. Кај тестирани пациенти со вакцини против Covid 19 (mRNA и аденовирусен вектор) постои поголема позитивност на IDT отколку на SPT;
2. Пациентите со историја на алергија на лекови имаат зголемен ризик од алергија на вакцини против Covid 19 (mRNA и аденовирусен вектор);
3. Жените имаат зголемен ризик од алергија на вакцини против Covid 19 (mRNA и аденовирусен вектор):
4. Пациентите со коморбидитети имаат зголемен ризик од алергија на вакцини против Covid 19 (mRNA и аденовирусен вектор);

## 5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

### 5.1. Дизајн на истражувањето

Студијата преставуваше ретроспективна кохортна студија која беше спроведена во периодот од 2021 - 2023 година на Клиниката за алергија и клиничка имунологија во Универзитетскиот клинички центар во Приштина, Република Косово.

Студијата беше дизајнирана за проценка на релевантноста на алерго тестирањето на вакцините против SARS-CoV-2 (mRNA и аденовирусен вектор) за непосредните и/или одложени реакции на преосетливост кај пациенти со висок ризик од алергија и пациенти со хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19 (mRNA и аденовирусен вектор).

Во периодот на имплементација на студијата, Клиниката за алергија и клиничка имунологија во Универзитетскиот клинички центар во Приштина, Република Косово функционираше како единствен центар во кој се упатуваа сите пациенти за целите на студијата.

### 5.2. Примерок на истражувањето

Според однапред поставените инклузии и ексклузии критериуми примерокот на истражувањето го сочинуваа сите пациенти кои согласно анамнестичките и клиничките согледувања, беа упатени на алерголошки тест за вакцина против COVID-19 на Клиниката за алергија и клиничка имунологија во Универзитетскиот клинички центар во Приштина, Република Косово.

### 5.2.1. Критериуми за селекција

**Инклузиони критериуми** – Инклузиони критериуми за учество во студијата беа:

а) анамнестички и клинички согледувања за алерголошки тест за вакцина против COVID-19; б) возраст  $\geq 18$  години; в) период од март 2021 година до февруари 2023 година; г) свесност и ориентираност во простор и време; и д) согласност за учество во студијата.

**Ексклузиони критериуми** – Од истражувањето беа исклучени пациентите кои имаа минимум еден од посочените критериуми: а) неконтролирана астма; б) акутна уртикарија и ангиоедем; в) актуелна терапија со антихистаминици и кортикостероиди; г) мастоцитоза; д) отсуство на свесност и ориентираност во простор и време; е) отсуство на согласност за учество во студијата.

Примерокот на пациенти, учесници во истражувањето, беше поделен во 2 групи и тоа: а) Група 1 - пациенти со висок ризик од алергиска реакција, вклучувајќи атопична, алергиска или анафилакса; и б) Група 2 - пациенти со историја на хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19 (mRNA и/или аденовирусен вектор).

На пациентите со негативен тест им беше препорачано да примат вакцина согласно воспоставени критериуми.

### 5.3. Материјал на истражувањето

Сите пациенти со сомневање за алергија беа подложени на кожно тестирање: SPT (тестирање со боцкање на кожата) и IDT (интрадермално тестирање) со вакцина против COVID-19 (mRNA и/или аденовирусен вектор). Тестирањето за алергија на вакцината кои беа аплицирани на пациентите од примерокот ја вршеа обучени алерголози со слична крива на учење.

За целите на истражувањето креирани и имплементирани беше прашалник за анамнестички податоци и алгоритам за управување со пациент со можна алергиска реакција на првата доза. Прашалникот беше аплициран на секој испитаник пред тестирањето.

**Истражувачки прашалник** - Прашалникот применет во истражувањето беше конципиран во повеќе делови и тоа: а) демографски податоци; б) податоци за алергии на воздух, храна, лекови, вакцини, состојки на вакцината); в) податоци за клиничка манифестација на алергија (локална, системска, анафилакса); и г) коморбидитети.

Согласно добиените одговори на прашањата од истражувачкиот прашалник, одговорниот клиничар имаше можност да селектира една од посочените опции и тоа:

- не припаѓа во групата со висок ризик, може да се вакцинира и да се држи под надзор 30 минути;
- спаѓа во групата со висок ризик, вакцината треба да се смени и провокацијата треба да се направи според протоколот;
- не смее да биде вакциниран.

**Истражувачки алгоритам** – Алгоритмот за менаџирање на пациенти со можна алергиска реакција на првата доза вакцина вклучува:

- Дали симптомите биле пријавени во рок од 4 часа по првата доза?

**НЕ** → доцна уртикарија/ ангиоедем → дајте ја вакцината и почекајте 1 час / **ДА**

- Дали симптомите се поврзани со стресни реакции, на пример: тахикардија, карпопедални спазми итн?

**ДА** → управувајте со стресната ситуација / **НЕ**

- Дали постојат системски симптоми поврзани со анафилакса?

**ДА** → тестирање / алтернативни вакцини / **НЕ**

- Дали симптомите се локализирани само на местото на апликација?

**ДА** → апликација на вакцина / **НЕ** → тестирање/ алтернативни вакцини

Дополнителното сумирање на потенцијално можните решенија за горе посочените ситуации укажува на тоа дека: а) пациентот нема анафилакса и може да се вакцинира и да остане во болница 1 час; б) пациентот може да се вакцинира, но со алтернативна вакцина; и в) пациентот не може да се вакцинира. Доколку согласно добиените одговори на прашалникот пациентот не припаѓа во групата со висок ризик и може да се вакцинира тогаш препорачана е една од двете вакцини: а) mRNA вакцина; или б) аденовекторска вирусна вакцина.

**Тестирање** - На сите пациенти сомнителни за алергија им беше извршено кожно тестирање: SPT (skin prick testing) и IDT (intra dermal testing) со две анти- SARS-CoV-mRNA вакцина и вакцина против адено вирусен вектор. Како позитивни и негативни контроли беа користени Skin prick тестови (SPT) со хистамин и NaCl 0,9%.

За кожни тестови со негативен резултат се сметаа: Skin Prick Test (SPT) 1:1 и intradermal test (IDT) односно интрадермална реакција (IDR) 1:100 и 1:10 после 48 часа.

При кожни тестови со позитивен резултат направен беше дополнителен преглед, вклучувајќи mRNA и аденовирусна векторска вакцина (SPT 1:1, IDR 1:100 и 1:10). IDR со NaCl 0,9% беше користен како негативна контрола. Кожните тестови беа извршени на предната страна на подлактицата. SPT беше извршен со ланцети за алергија (Stallerpoint, STALLERGENES GmbH, Kamp-Lintfort, Германија). IDR беше извршен со туберкулински шприцеви за вакцините (шприцеви од 1ml со игли од 25 или 27G). Волуменот инјектиран за IDR беше прилагоден за да се достигне почетна точка од 3-5 mm. Кожниот тест се сметаше за позитивен во случај на папула  $\geq 3$  mm, во споредба со стабилната состојба со еритем на 20 минути. Во случај на папула што се развива од стабилната состојба но  $< 3$  mm, или ако нема еритем во тестот со негативна контрола (NaCl 0,9%), тестот се сметаше за неубедлив (сомнителен).

#### 5.4. Етички аспекти

Истражувањето беше спроведено согласно Декларацијата од Хелсинки, а истото беше одобрена од Одборот за институционална ревизија на Универзитетскиот клинички центар во Приштина, Република Косово.

Учеството во студијата беше доброволно и не подразбираше никаков облик на принуда. Сите учесници беа целосно информирани за содржината и целите на истражувањето. На секој испитаник во целост му беа објаснети преземените процедури за максимална доверливост и загарантирана анонимност на резултатите со исклучива нивна примена за научни цели.

## 5.5. Статистичка анализа

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 22.0 for Windows и прикажани табеларно и графички.

Анализата на квалитативните параметри беше направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Pearson Chi square test и Fisher exact Test беа користен за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени ординални и номинални квалитативни параметри.

За споредба на пропорциите беше користен Difference test.

Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на нумеричките параметри.

Нумеричките параметри беа анализирани со мерки на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, IQR – интерквартални релации и стандардна грешка).

Два независни нумерички параметри со неправилна дистрибуција на добиените фреквенции (меѓугрупна споредба) беа анализирани со Mann Whitney U тест.

Spearman коефициентот на ранг корелација беше користен за утврдување на поврзаноста помеѓу нумеричките варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите.

За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од  $p < 0,05$ .

## 6. РЕЗУЛТАТИ

Истражувањето претставуваше ретроспективна кохортна студија која беше спроведена во периодот 2021/2023 година на Клиниката за алергија и клиничка имунологија во Универзитетскиот клинички центар во Приштина, Република Косово.

Со истражувањето беа опфатени вкупно N=235 (100%) пациенти со цел за проценка на релевантноста на алерго тестирањето на вакцините против SARS-CoV-2 (mRNA и аденовирусен вектор) односно за утврдување непосредните и/или одложени реакции на преосетливост. На сите пациенти сомнителни за алергија им беше извршено кожно тестирање: SPT (skin prick testing) и IDT (intra dermal testing) со анти-SARS-CoV-mRNA вакцина или/и вакцина против адено вирусен вектор.

Пациентите беа поделени во две групи и тоа: а) Група 1 - пациенти со висок ризик од алергиска реакција, вклучувајќи атопична, алергиска или анафилакса - N=209 (88,94%); и б) Група 2 - пациенти со историја на хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19 (mRNA / аденовирусен вектор) - N=26 (11,06%).

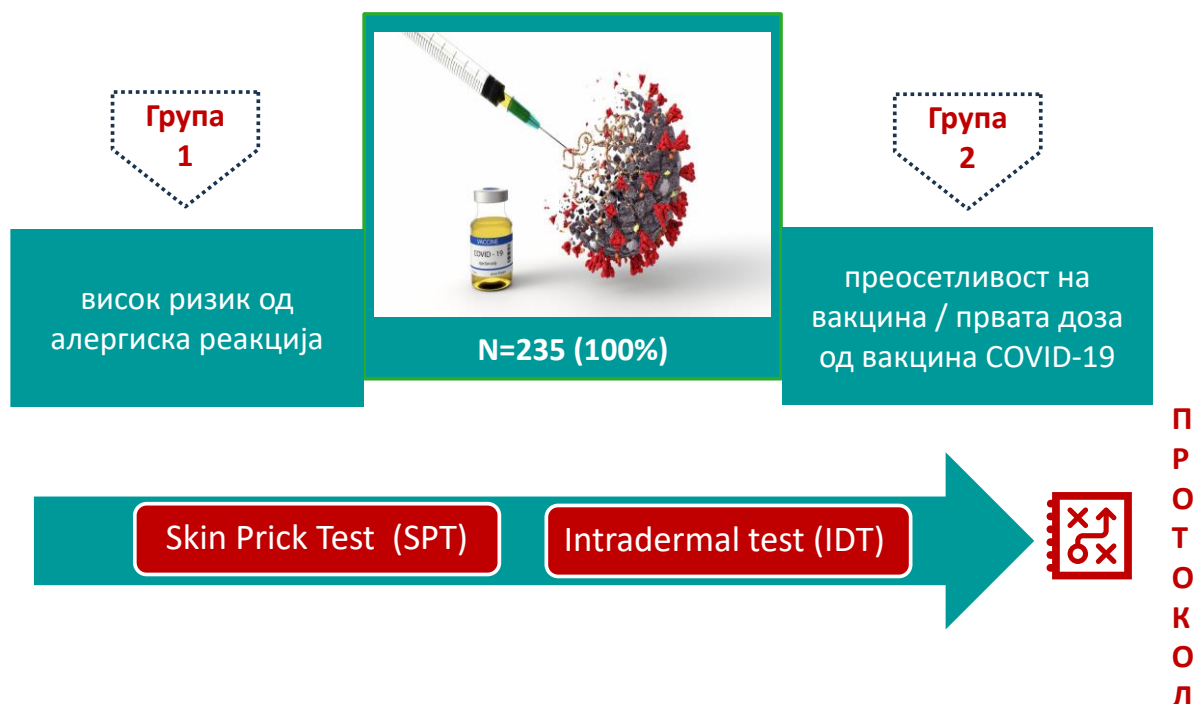


График 1. Алгоритам на истражувањето

## 6.1. Демографски карактеристики

Анализата според демографските карактеристики се однесуваше на полот и возраста на пациентите од двете групи на истражувањето. Опфатени беа вкупно 235 (100%) испитаници со клиничко согледување за потреба од алерголошки тест за вакцина против COVID-19 (Табела 1 и График 2).

Испитаниците од примерокот беа поделени во две групи и тоа: а) Група 1 - пациенти со висок ризик од алергиска реакција, вклучувајќи атопична, алергиска или анафилакса - N=209 (88,94%); и б) Група 2 - пациенти со историја на хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19 (mRNA / аденовирусен вектор) - N=26 (11,06%); и (Табела 1 и График 2).

Табела 1. Дистрибуција на примерокот според групи и пол

Параметри	N	%	Однос	p	
Пол	<b>Група 1</b>			0,44:1	p=0,1668
	Мажи	64	30,62%		
	Жени	145	69,38%		
	Вкупно	209	88,94%		
	<b>Група 2</b>				
	Мажи	4	15,38%		
	Жени	22	84,62%		
	Вкупно	26	11,06%		
	<b>Цел примерок</b>			0,41:1	
	Мажи	68	28,94%		
Жени	167	71,06%			
Вкупно	235	100%			
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција;					
Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19;					
Fisher's exact test; *сигнификантно за p<0,05					

### 6.1.1. Пол

Анализата на демографските карактеристики според пол како и на односот помеѓу половите (мажи/ жени) беше направена за секоја од двете групи на пациенти поединечно како и вкупно за целиот примерок на истражувањето. Беше согледано дека (Табела 1 и График 2-4):

- **Пол/ Цел примерок:** Дистрибуцијата според пол во целиот примерок од 235 (100%) пациенти укажа на присуство на 68 (28,94%) мажи и 167 (71,06%) жени со однос помеѓу половите од 0,41:1. Во примерокот беше утврдено сигнификантно поголема процентуална застапеност на жените споредено со мажите за Difference 42,12% [(33,49-49,78) CI 95%;  $p=0,0001$ ] (Табела 1 и График 2);



График 2. Дистрибуција на цел примерок според пол

- **Пол/ Група 1 – Висок ризик за алергиска реакција:** Во Група 1 имаше вкупно 209 (100%) пациенти. Дистрибуцијата според пол укажа на присуство на 64 (30,62%) мажи и 145 (69,38%) жени со однос помеѓу половите од 0,44:1. Во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција беше утврдено сигнификантно поголема процентуална застапеност на жените во однос на мажите за Difference 38,76% [(29,49-47,04) CI 95%;  $p=0,0001$ ] (Табела 1 и График 3);



График 3. Дистрибуција на Група 1 според пол

- **Пол/ Група 2 – Хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19:** Во Група 2 имаше вкупно 26 (100%) пациенти од кои 4 (15,38%) беа мажи и 22 (84,62%) беа жени со однос помеѓу половите од 0,18:1. Во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 беше утврдено сигнификантно поголема процентуална застапеност на пациентите од женски пол во однос на оние од машки пол за Difference 69,24% [(43,58-82,29) CI 95%; p=0,0001] (Табела 1 и График 4);

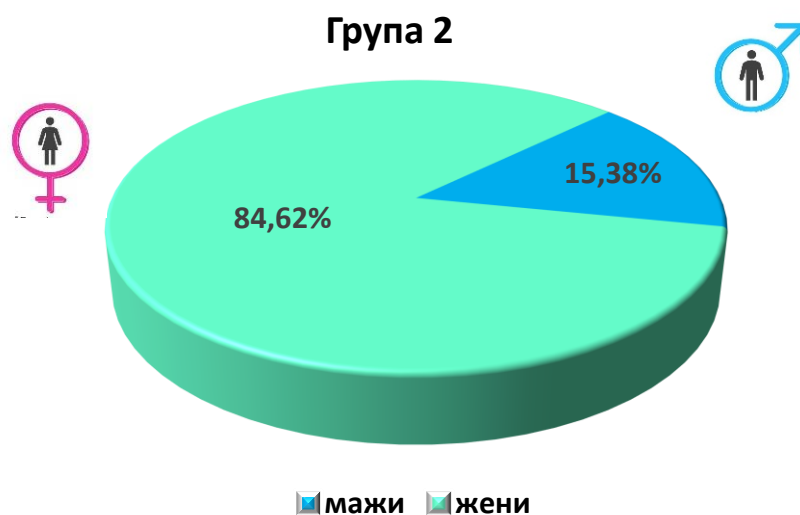
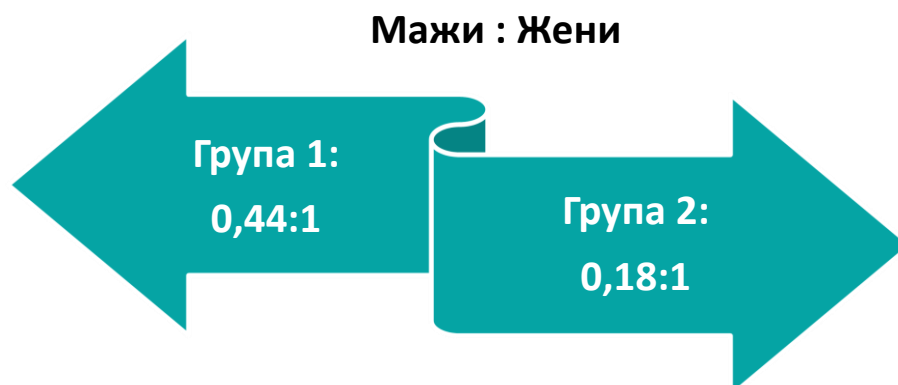


График 4. Дистрибуција на Група 2 според пол

И во двете групи доминираше присуството на испитаници од женски пол. Сепак, односот помеѓу машкиот и женскиот пол беше поголем во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 каде изнесуваше консеквентно 0,18:1 споредено со Група 1 - висок ризик за алергиска реакција каде истиот беше консеквентно 0,44:1 (Табела 1 и График 5).



Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / прва доза од вакцина против COVID 19

**График 5. Однос помеѓу половите според групи**

Дополнителната анализа не укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу полот на пациентите и групата на која и припаѓаат (Група 1 - висок ризик за алергиска реакција / Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19) за Fisher's exact test:  $p=0,1668$  (Табела 1).

## 6.1.2. Возраст

Во истражувањето направена беше анализа на возраста (години) на испитаниците од примерокот. Согледана беше неправилна дистрибуција на добиените фреквенции за возраст (години) за Shapiro-Wilk  $W=0,9762$ ;  $p=0,0005$  (График 6). Согласно утврдената дистрибуција, во понатамошната анализа користени беа соодветни непараметарски тестови.

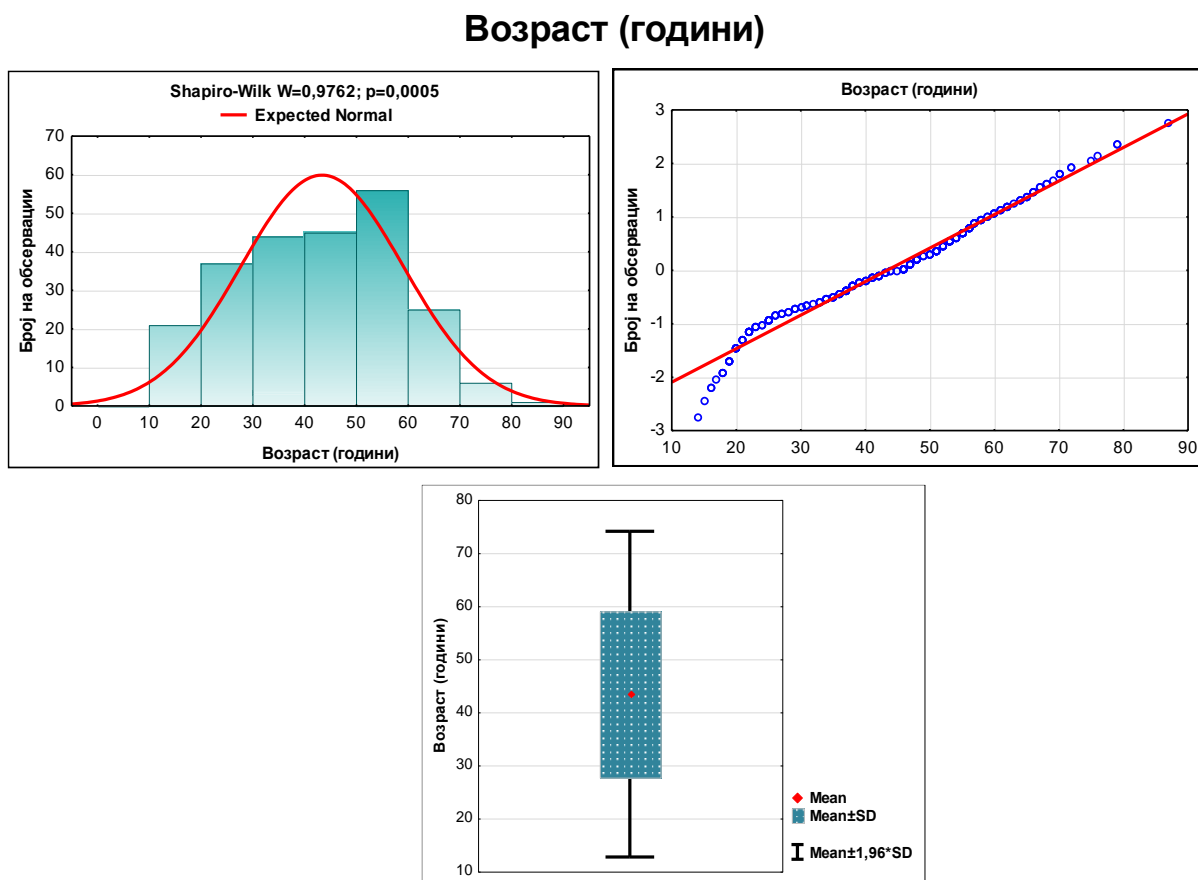


График 6. Дистрибуција на фреквенциите на возраст (години)

**Возраст/ Цел примерок:** Просечната возраст на испитаниците во целиот примерок изнесуваше  $43,36 \pm 15,65$  години со минимална односно максимална возраст од 18/ 87 години. Анализата укажа дека 50% од испитаниците од целиот примерок беа на возраст  $\leq 46$  години односно 25% од нив беа на возраст  $> 55$  години за Median IQR = 46 (31-55) (Табела 3 и График 6).

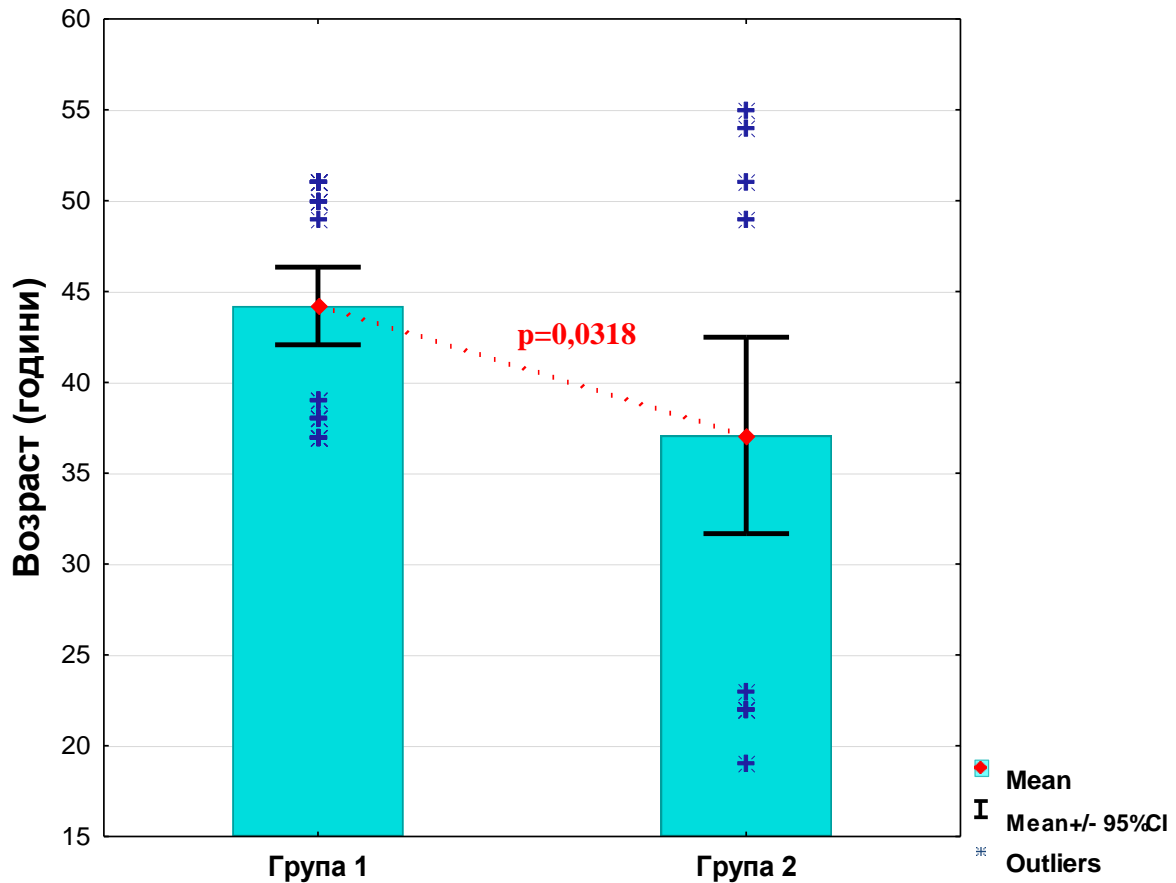
Табела 2. Анализа на примерокот според групи и возраст (години)

Групи	N	Mean ± SD	Min/Max	Percentiles			p
				25th	50th (Median)	75th	
<b>Возраст (години)</b>							
Група 1	209	44,20±15,66	18/ 87	33	46	55	Z=-2,147; p=0,0318*
Група 2	26	37,08±13,39	18/ 62	23	36,5	49	
Вкупно	235	43,42±15,56	18/ 87	31	46	55	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцина против COVID-19; Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; IQR = Перцентили; Mann-Whitney U Test; *сигнификантно за p<0,05							

Направена беше и поединечна анализа на возраст на пациентите во секоја од двете групи со различно клиничко согледување за потреба од алерголошки тест за вакцина против COVID-19. Согледано беше дека (Табела 2 и График 7):

- **Возраст/ Група 1 – Висок ризик за алергиска реакција:** посечната возраст на пациентите во оваа група изнесуваше 44,20±15,66 години со мин/мак возраст од 18/ 87 години и 50% од нив на возраст ≤46 години односно 25% на возраст >55 години за Median IQR = 46 (33-55);
- **Возраст/ Група 2 – Хиперсензитивност на вакцина/ прва доза COVID-19 вакцина:** просечна возраст на пациентите изнесуваше 37,08±13,39 години со мин/мак возраст од 18/ 62 години и 50% од нив на возраст ≤36,5 години односно 25% на возраст >49 години за Median IQR = 36,5 (23-49).

Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на возраста на пациентите за Mann-Whitney U Test: Z=-2,147; p=0,0318 во прилог на сигнификантно помлади пациенти во Група 2 – Хиперсензитивност на вакцина/ прва доза на COVID-19 вакцина.



Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / прва доза од вакцина против COVID 19

График 7. Анализа на примерокот според групи и возраст (години)

## 6.2. Видови алергии – анамнестички податоци

Видовите на алергии се однесуваа на селектирани аспекти и тоа: 1) прашина/ полен; 2) храна; 3) лекови; 4) пчела; 5) состојки на вакцина и 6) непознато. Со анализата беше опфатен целиот примерок на испитаници со клиничко согледување за потреба од алерголошки тест за вакцина против COVID-19 како и секоја од двете групи (Група 1 – висок ризик за алергиска реакција и Група 2 – хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 3-8 и График 8-13).

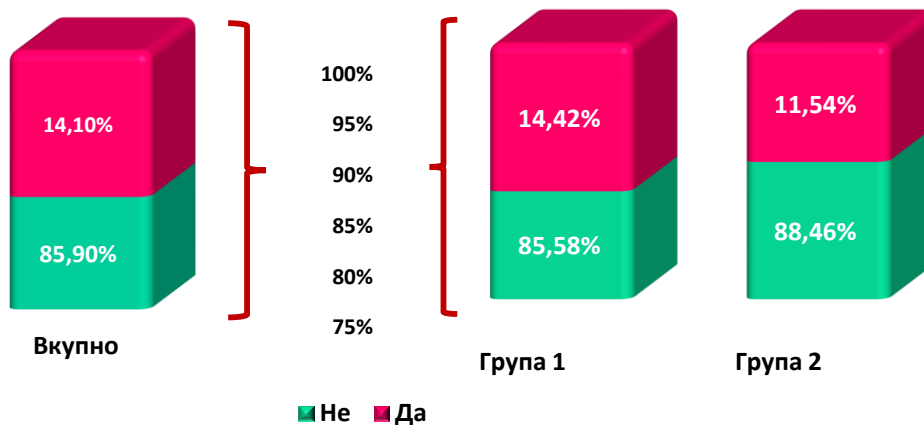
### 6.2.1. Алергија на прашина/ полен

Анализата според позитивна анамнеза за алергија на прашина/ полен беше направена за секоја од двете групи на пациенти поединечно (Група 1/ Група 2) како и вкупно за целиот примерок на истражувањето (Табела 3 и График 8):

**Табела 3. Алергија на прашина / полен според групи**

Параметри	Алергија на прашина/ полен				p
	N	Не	Да	Вкупно	
<b>Групи</b>					
Група 1	N	178	30	209	p=0,0001*
	%	85,58%	14,42%	88,94%	
Група 2	N	23	3	26	
	%	88,46%	11,54%	11,06%	
<b>Цел примерок</b>					
Мажи	N	60	8	68	X <sup>2</sup> =0,432; df=1; p=0,5108
	%	88,24%	11,76%	29,06%	
Жени	N	141	25	166	
	%	84,94%	15,06%	70,94%	
Вкупно	N	201	33	235	
	%	85,90%	14,10%	100%	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Fisher's exact test; Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05					

Беше согледано дека позитивна анамнеза за алергија на прашина / полен има кај вкупно 33 (14,10%) од испитаниците во целиот примерок односно кај 8 (11,76%) од мажите и кај 25 (15,06%) од жените. Во целиот примерок, не беше утврдена сигнификантна асоцираност на полот на испитаниците и присуството на алергија на прашина / полен за Pearson Chi-square test=0,432; df=1; p=0,5108 (Табела 3 и График 8).



**Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / прва доза од вакцина против COVID 19**

**График 8. Алергија на прашина / полен според групи**

Дистрибуцијата според групи укажа дека алергијата на прашина/ полен е присутна кај 30 (14,42%) од пациентите во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција, односно кај 3 (11,54%) од оние во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 3 и График 8).

Утврдена беше сигнификантна асоцијација на алергијата на прашина/ полен и групата на која и припаѓаат пациентите во прилог на сигнификантна асоцираност присуството на овој вид на алергија со пациентите од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција за Fisher's exact test: p=0,0001 (Табела 3 и График 8).

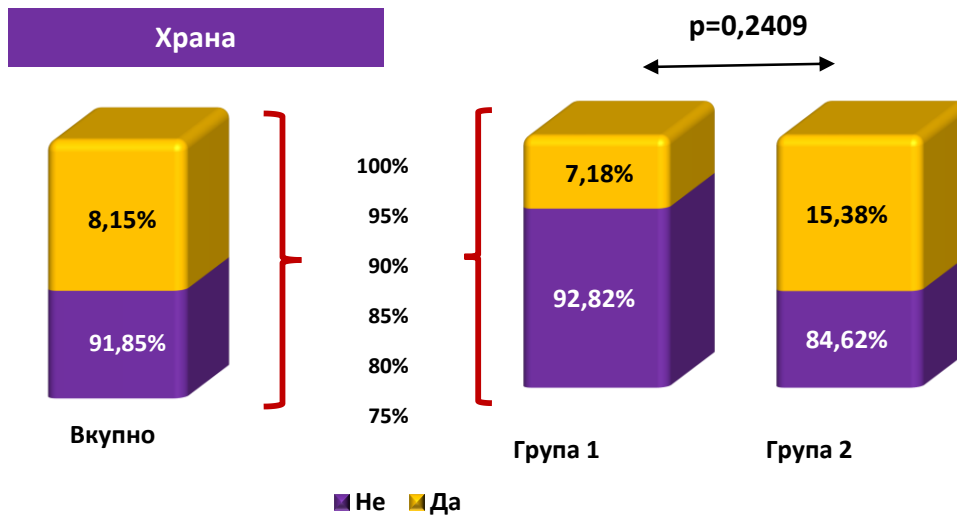
## 6.2.2. Алергија на храна

Согласно добиена потврда за алергија на храна направена беше анализа за секоја од двете групи на пациенти поединечно (Група 1/ Група 2) како и вкупно за целиот примерок на истражувањето (Табела 4 и График 9):

**Табела 4. Алергија на храна според групи**

Параметри	Алергија на храна				p
	N	Не	Да	Вкупно	
<b>Групи</b>					
Група 1	N	194	15	209	p=0,2409
	%	92,82%	7,18%	88,94%	
Група 2	N	22	4	26	
	%	84,62%	15,38%	11,06%	
<b>Цел примерок</b>					
Мажи	N	66	2	68	p=0,0699
	%	97,06%	2,94%	28,94%	
Жени	N	150	17	167	
	%	89,82%	10,18%	71,06%	
Вкупно	N	214	19	235	
	%	91,85%	8,15%	100%	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Fisher's exact test; *сигнификантно за p<0,05					

Позитивна анамнеза за алергија на храна има кај вкупно 19 (8,15%) од испитаниците во целиот примерок односно кај 2 (2,94%) од мажите и кај 17 (10,18%) од жените. Во целиот примерок на пациенти, беше утврдена гранично несигнификантна асоцираност на полот на испитаниците и присуството на алергија на храна за Fisher's exact test: p=0,0699 (Табела 4 и График 9).



Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / прва доза од вакцина против COVID 19

График 9. Алергија на храна според групи

Дистрибуцијата според групи укажа дека алергијата на храна е присутна кај 15 (7,18%) од пациентите во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција, односно кај 4 (15,38%) од пациентите во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 4 и График 9).

Немаше сигнификантна асоцијација на алергијата на храна и групата на која и припаѓаат пациентите за Fisher's exact test:  $p=0,2409$  (Табела 4 и График 89).

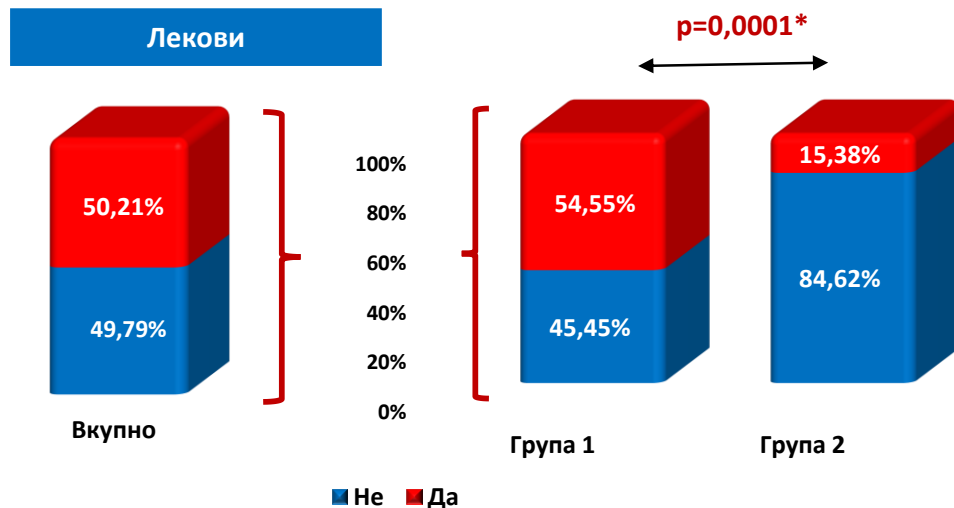
### 6.2.3. Алергија на лекови

Алергија на лекови беше анализирана согласно добиена потврдна анамнеза и истата беше направена вкупно за целиот примерок како и поединечно за секоја од двете групи на пациенти (Група 1/ Група 2) (Табела 5 и График 10):

**Табела 5. Алергија на лекови според групи**

Параметри	Алергија на лекови				p	
	N	Не	Да	Вкупно		
<b>Групи</b>						
Група 1	N	95	114	209	p=0,0001*	
	%	45,45%	54,55%	88,94%		
Група 2	N	22	4	26		
	%	84,62%	15,38%	11,06%		
<b>Цел примерок</b>						
Мажи	N	32	36	68		X <sup>2</sup> =0,285; df=1; p=0,5935
	%	47,06%	52,94%	28,94%		
Жени	N	85	82	167		
	%	50,90%	49,10%	71,06%		
Вкупно	N	117	118	235		
	%	49,79%	50,21%	100%		
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Fisher's exact test;      Pearson Chi-square test;      *сигнификантно за p<0,05						

Потврда за алергија на лекови беше добиена од вкупно 118 (50,21%) од испитаниците во целиот примерок односно кај 36 (52,94%) од мажите и кај 82 (49,10%) од жените. Во целиот примерок немаше сигнификантна асоцираност на полот на испитаниците и присуството на алергија на лекови за Pearson Chi-square test=0,285; df=1; p=0,5935 (Табела 5 и График 10).



Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / прва доза од вакцина против COVID 19

График 10. Алергија на лекови според групи

Дистрибуцијата според групи укажа дека алергијата на лекови е присутна кај 114 (54,55%) од пациентите во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција, односно кај 4 (15,38%) од оние во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19. Алергијата со лекови беше најзастапен вид на алергија кај испитаниците од од двете групи односно целиот примерок (Табела 5 и График 10).

Утврдена беше сигнификантна асоцијација на алергијата на лекови и групата на која и припаѓаат пациентите во прилог на сигнификантна асоцираност на присуството на овој вид на алергија со пациентите од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција за Fisher's exact test:  $p=0,0001$  (Табела 5 и График 10).

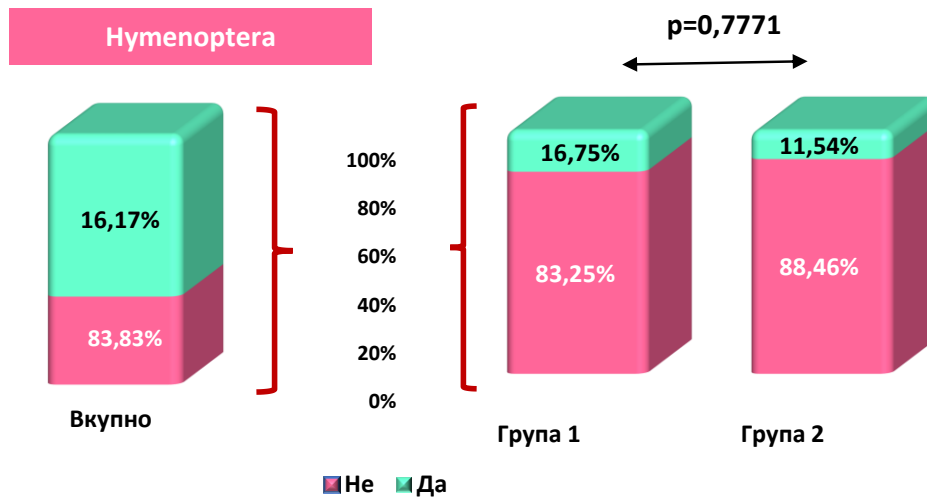
### 6.2.4. Алергија на hymenoptera

Испитаниците од секоја од двете групи поединечно (Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19) како и целиот примерок беа анализирани во однос на алергија на Hymenoptera venom allergy (HVA) - реакција на убоди од пчели, оси, стршлени и мравки (Табела 6 и График 11).

Табела 6. Алергија на hymenoptera според групи

Параметри	Алергија на hymenoptera				p	
	N	Не	Да	Вкупно		
<b>Групи</b>						
Група 1	N	174	35	209	p=0,7771	
	%	83,25%	16,75%	88,94%		
Група 2	N	23	3	26		
	%	88,46%	11,54%	11,06%		
<b>Цел примерок</b>						
Мажи	N	50	18	68		X <sup>2</sup> =7,489; df=1; p=0,0062*
	%	73,53%	26,47%	28,94%		
Жени	N	147	20	167		
	%	88,02%	11,98%	71,06%		
Вкупно	N	197	38	235		
	%	83,83%	16,17%	100%		
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Fisher's exact test;      Pearson Chi-square test;      *сигнификантно за p<0,05						

Алергија на hymenoptera (HVA) имаше кај вкупно 38 (16,17%) од пациентите во примерокот односно кај 18 (26,47%) од мажите и кај 20 (11,98%) од жените. Утврдена беше сигнификантна асоцираност на полот на испитаниците од целиот примерок и присуството на алергија на Hymenoptera за Pearson Chi-square test=7,489; df=1; p=0,0062 (Табела 6 и График 11).



Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / прва доза од вакцина против COVID 19

График 11. Алергија на хуменоптера според групи

Позитивен анамнестички податок за алергијата на хуменоптера беше добиен од 35 (16,75%) пациентите во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција, односно кај 3 (11,54%) пациентите во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 6 и График 11).

Немаше сигнификантна асоцијација на алергијата на *Hymenoptera venom allergy* (HVA) - реакција на убоди од пчели, оси, стршлени и мравки и групата на која и припаѓаат пациентите за Fisher's exact test:  $p=0,7771$  (Табела 6 и График 11).

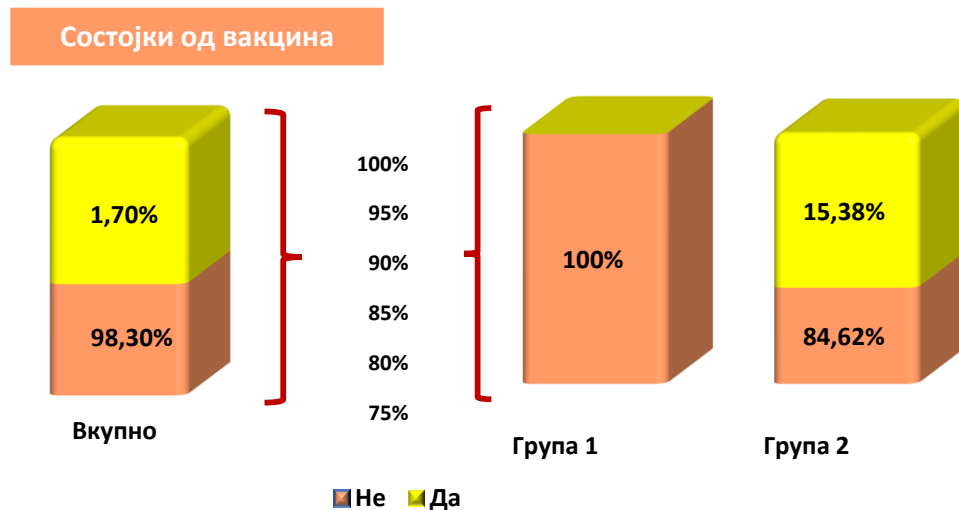
### 6.2.4. Алергија на состојки на вакцина

Анализата во однос на алергија на состојки на вакцина беше направена на испитаниците од секоја од двете групи поединечно (Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19) како и за целиот примерок (Табела 7 и График 12).

Табела 7. Алергија на состојки на вакцина според групи

Параметри	Алергија на состојки на вакцина				p
	N	Не	Да	Вкупно	
<b>Групи</b>					
Група 1	N	209	0	209	-
	%	100%	0%	88,94%	
Група 2	N	22	4	26	
	%	84,62%	15,38%	11,06%	
<b>Цел примерок</b>					
Мажи	N	67	1	68	p=1,0000
	%	98,53%	1,47%	28,94%	
Жени	N	164	3	167	
	%	98,20%	1,80%	71,06%	
Вкупно	N	231	4	235	
	%	98,30%	1,70%	100%	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Fisher's exact test; *сигнификантно за $p < 0,05$					

Алергија на состојки на вакцина беше регистрирана само кај 4 (1,70%) од пациентите во примерокот односно кај 1 (1,47%) од мажите и кај 3 (1,80%) од жените. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на испитаниците од целиот примерок и присуството на алергија на состојки од вакцина за Fisher's exact test:  $p=1,0000$  (Табела 7 и График 12).



**Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / прва доза од вакцина против COVID 19**

**График 12. Алергија на состојки на вакцина според групи**

Изјава за алергијата на состојки од вакцина не беше добиен од ниеден 0 (0%) пациент во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција односно потврда за постоење на овој вид на алергија дадоа само 4 (15,38%) пациенти во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 7 и График 12).

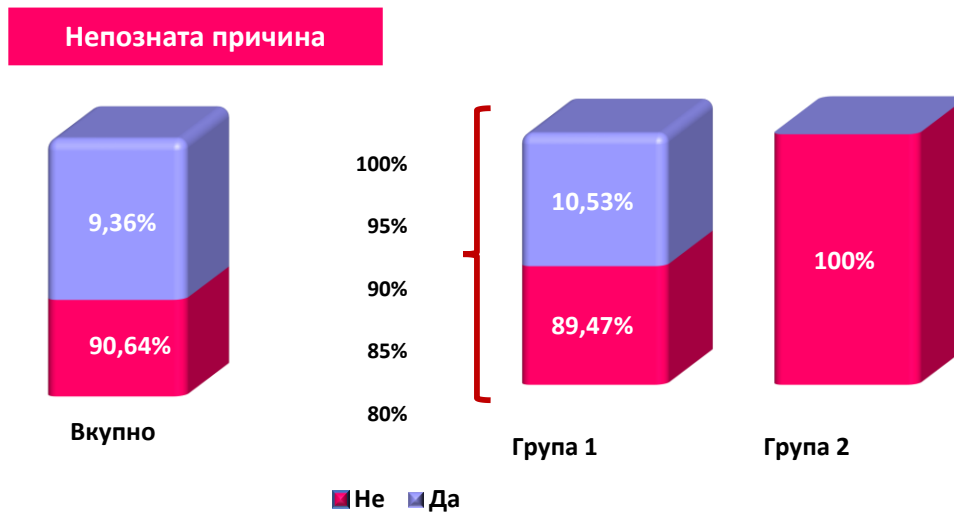
### 6.2.5. Алергија од непознат причинител

Присуството на алергија од непозната причина беше направена поединечно во двете групи (Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19) како и за целиот примерок (Табела 8 и График 13).

**Табела 8. Алергија од непозната причина според групи**

Параметри	Алергија од непозната причина				p
	N	Не	Да	Вкупно	
<b>Групи</b>					
Група 1	N	187	22	209	-
	%	89,47%	10,53%	88,94%	
Група 2	N	26	0	26	
	%	100%	0%	11,06%	
<b>Цел примерок</b>					
Мажи	N	64	4	68	p=0,3259
	%	94,12%	5,88%	28,94%	
Жени	N	149	18	167	
	%	89,22%	10,78%	71,06%	
Вкупно	N	213	22	235	
	%	90,64%	9,36%	100%	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Fisher's exact test; *сигнификантно за $p < 0,05$					

Алергија од непозната причина беше пријавена кај 22 (9,36%) од пациентите во примерокот односно кај 4 (5,88%) од мажите и кај 18 (10,78%) од жените. Немаше сигнификантна асоцираност на полот на испитаниците од целиот примерок и присуството на алергија од непозната причина за Fisher's exact test:  $p=0,3259$  (Табела 8 и График 13).



Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / прва доза од вакцина против COVID 19

График 13. Алергија од непозната причина според групи

Позитивен анамнестички податок за алергијата на непознат причинител беше добиен од 22 (10,53%) пациентите во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција, односно кај ниеден 0 (0%) од пациентите во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 8 и График 13).

## 6.2.6. Вкупен број на алергени

Во рамките на истражувањето направена беше анализа на пациентите од двете групи и целиот примерок во однос на просечниот вкупен број на различни видови на алергени според испитаник (Табела 9 и График 14).

**Табела 9. Просечен вкупен број на алергени според групи**

Параметри	N	Mean $\pm$ SD	Min/Max	Percentiles			p
				25th	50th (Median)	75th	

### Вкупен број на алергии

Група 1	209	1,03 $\pm$ 0,80	0/ 4	1	1	1	Z=3,752; p=0,0002*
Група 2	26	1,69 $\pm$ 0,68	1/ 3	1	2	2	
Вкупно	235	1,11 $\pm$ 0,82	0/ 4	1	1	2	

Група 1 – висок ризик од алергиска реакција;

Група 2 – хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцина против COVID-19;

Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; IQR = Перцентили;  
Mann-Whitney U Test; \*сигнификантно за  $p < 0,05$

Во целиот примерок на пациенти просечниот вкупен број на алергени изнесуваше 1,11 $\pm$ 0,82 со мин/мак од 0/4 алергени, 50% пациенти со  $\geq 1$  алерген и 25% пациенти со  $> 2$  алергени за Median IQR = 1 (1-2);

Направена беше и дополнителна анализа на вкупниот број на алергени по испитаник во секоја од двете групи поединечна при што беше согледано дека (Табела 9 и График 14):

- **Број на алергени/ Група 1 – Висок ризик за алергиска реакција:** просечниот вкупен број на алергени на пациентите во оваа група изнесуваше 1,03 $\pm$ 0,80 со мин/мак од 0/ 4 и 50% пациенти со  $\geq 1$  алерген за Median IQR = 1 (1-1);

- **Број на алергени / Група 2 – Хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19:** просечниот вкупен број на алергени во оваа група изнесуваше  $1,69 \pm 0,68$  со мин/мак од 1/3 алергени и 50% пациенти со  $\geq 2$  алергии за Median IQR = 2 (1-2).

Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот на алергени кај пациентите за Mann-Whitney U Test:  $Z=3,752$ ;  $p=0,0002$  во прилог на сигнификантно поголем број на алергени во Група 2 – Хиперсензитивност на вакцина/ прва доза на вакцина против COVID-19.

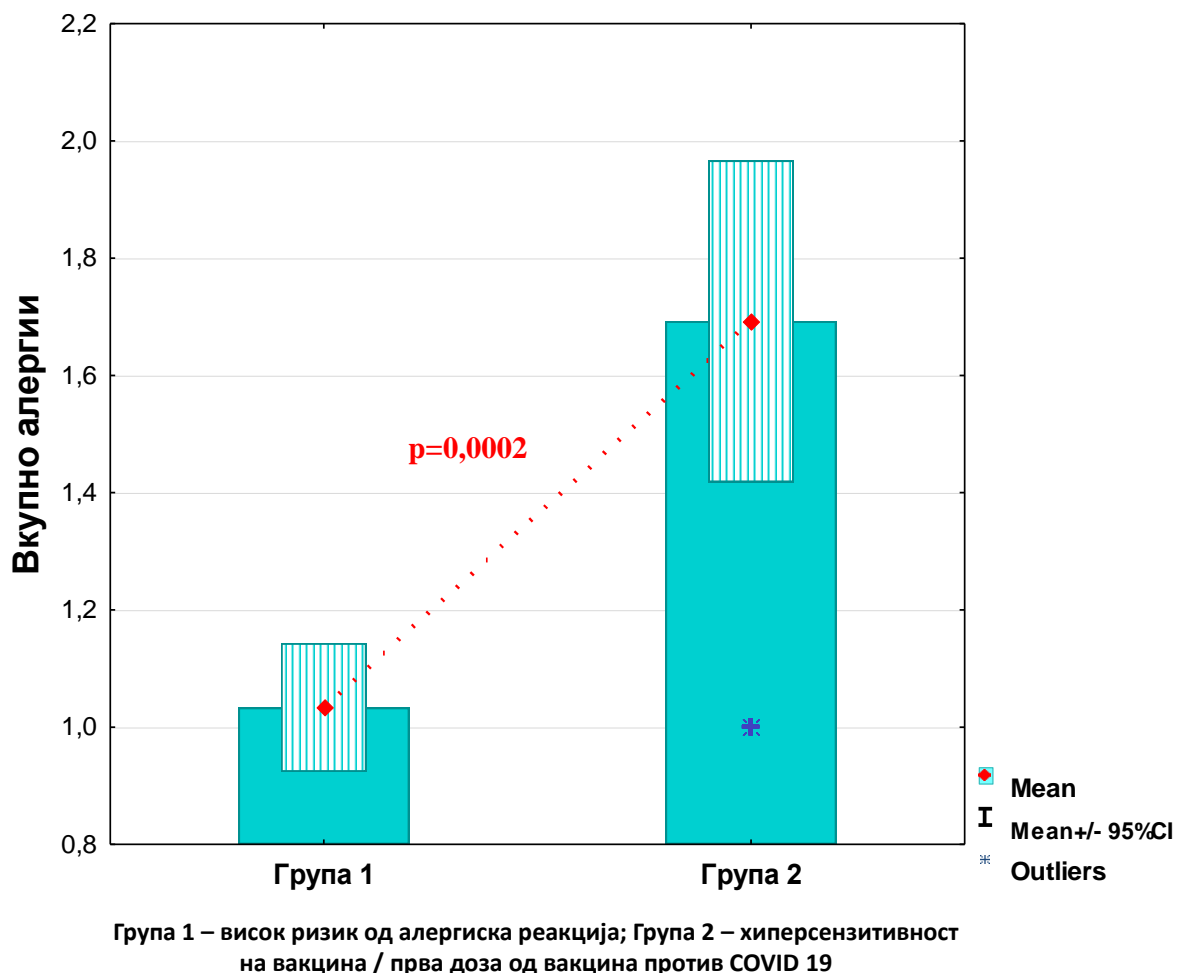


График 14. Просечен вкупен број на алергени според групи

Во целиот примерок, најголемиот дел од испитаниците 185 (79,06%) пријавиле алергија на еден алерген, алергија на два алергени пријавија 40 (17,09%) испитаници, а алергија на  $\geq 3$  алергени пријавија 9 (3,84%) испитаници (Табела 10 и График 15).

Табела 10. Број на алергени според пол

Параметри	N (%)			p
	Мажи	Жени	Вкупно	
<b>Број на алергени</b>				
една	59 (83,10%)	126 (77,30%)	185 (79,06%)	X <sup>2</sup> =1,938; df=2; p=0,3795
две	11 (15,49%)	29 (17,79%)	40 (17,09%)	
$\geq$ три	1 (1,41%)	8 (4,91%)	9 (3,84%)	
Pearson Chi-square test=X <sup>2</sup>			*сигнификантно за p<0,05	

Мнозинството од пациентите од машки односно од женски пол пријавија алергија на само еден алерген и тоа консеквентно 59 (83,10%) vs 11 (15,49%). Алергија на два алергени беа пријавени од 11 (15,49%) од мажите и 29 (17,79%) од жените, а алергија на  $\geq 3$  алергени имаше 1 (1,41%) од мажите и 8 (4,91%) од жените. Немаше сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со бројот на алергени (p=0,3795) (Табела 10).

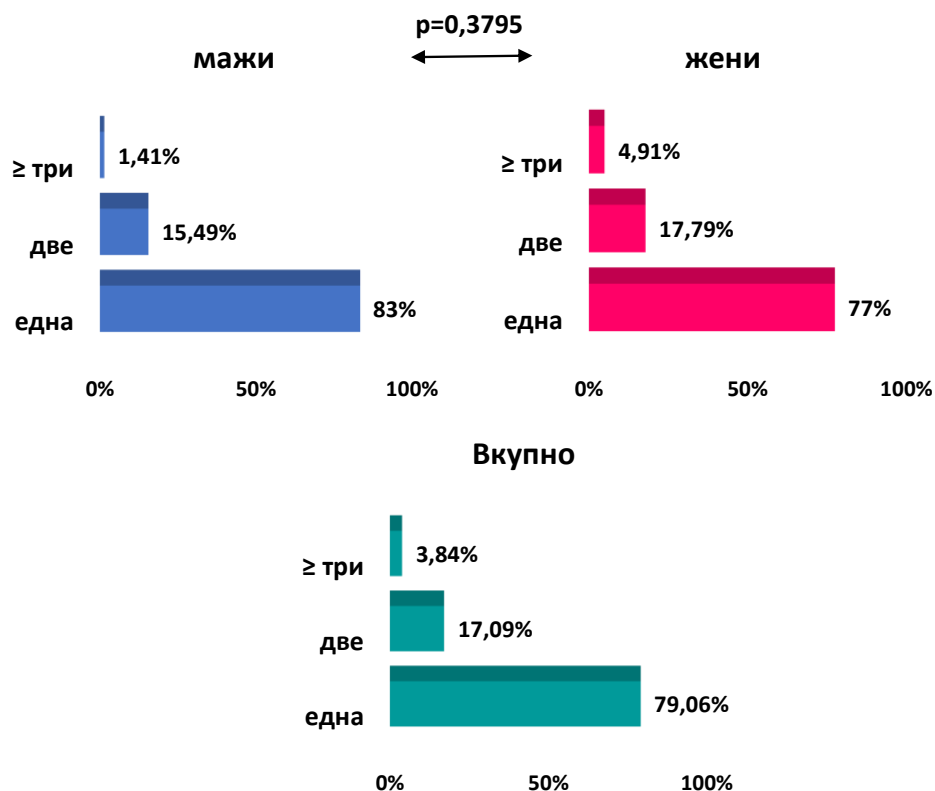


График 15 . Број на алергии според пол

### 6.3. Претходни алергиски манифестации

Претходните алергиски манифестации на пациентите беа анализирани според 3 клинички аспекти и тоа: 1) локална; 2) системска; и 3) анафилактичка. Со анализата беше опфатен целиот примерок на испитаници со клиничко согледување за потреба од алерголошки тест за вакцина против COVID-19 како и секоја од двете групи поединечно (Група 1 – висок ризик за алергиска реакција и Група 2 – хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 11 и График 16).

#### 6.3.1. Локална алергиска манифестација

Претходна алергиска реакција со локална клиничка манифестација имаа 85 (36,17%) пациенти од целиот примерок и тоа 20 (29,41%) од мажите и 65 (38,92%) од жените (Табела 11 и График 16).

Табела 11. Претходна локална алергиска манифестација според групи

Параметри	Локална алергиска манифестација				p
	N	Не	Да	Вкупно	
<b>Локална</b>					
Група 1	N	135	74	209	X <sup>2</sup> =0,477; df=1; p=0,4898
	%	64,59%	35,41%	88,94%	
Група 2	N	15	11	26	
	%	57,69%	42,31%	11,06%	
<b>Цел примерок</b>					
Мажи	N	48	20	68	X <sup>2</sup> =1,893; df=1; p=0,1688
	%	70,59%	29,41%	28,94%	
Жени	N	102	65	167	
	%	61,08%	38,92%	71,06%	
Вкупно	N	150	85	235	
	%	63,83%	36,17%	100%	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05					

Немаше сигнификантна асоцијација на полот на пациентите и историја на претходна алергиска реакција со локална манифестација за Pearson Chi-square test=0,477; df=1; p=0,4898 (Табела 11 и График 16).

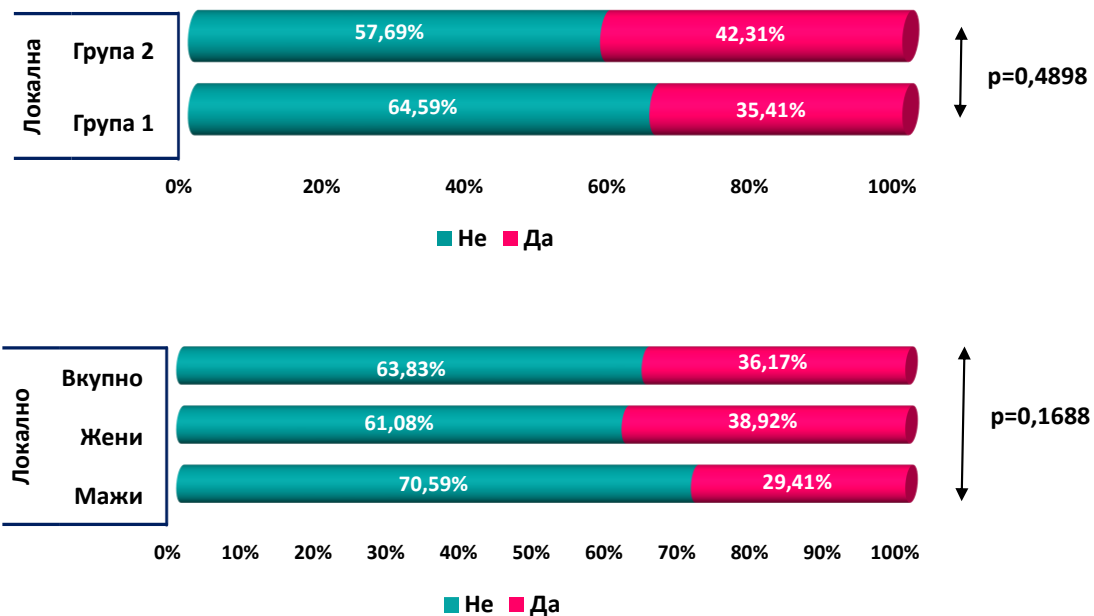


График 16. Претходна локална алергиска манифестација според групи

Претходна алергиска реакција со локална клиничка манифестација изјавија дека имале 74 (35,41%) пациенти во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција, односно 11 (42,31%) пациенти во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19. Немаше сигнификантна асоцијација на постоење на претходна алергиска реакција со локална клиничка манифестација и групата на која и припаѓаат пациентите за Pearson Chi-square test=1,893; df=1; p=0,1688 (Табела 11 и График 16).

### 6.3.2. Системска алергиска манифестација

Претходна системска алергиска манифестација беше пријавена од вкупно 61 (25,96%) испитаник од целиот примерок. Дистрибуцијата според полот на испитаниците укажа на претходна системска алергиска реакција кај 22 (32,35%) од мажите и 39 (23,35%) од жените (Табела 12 и График 17).

Немаше сигнификантна асоцијација на полот на пациентите и историја на претходна системска алергиска манифестација за Pearson Chi-square test=2,036; df=1; p=0,1539 (Табела 12 и График 17).

**Табела 12. Претходна системска алергиска манифестација според групи**

Параметри	Системска алергиска манифестација				p
	N	Не	Да	Вкупно	
<b>Системска</b>					
Група 1	N	157	52	209	X <sup>2</sup> =1,140; df=1; p=0,2856
	%	75,12%	24,88%	88,94%	
Група 2	N	17	9	26	
	%	65,38%	34,62%	11,06%	
<b>Цел примерок</b>					
Маж	N	46	22	68	X <sup>2</sup> =2,036; df=1; p=0,1536
	%	67,65%	32,35%	28,94%	
Жени	N	128	39	167	
	%	76,65%	23,35%	71,06%	
Вкупно	N	174	61	235	
	%	74,04%	25,96%	100%	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Pearson Chi-square test; *сигнификантно за p<0,05					

Во секоја од двете групи поединечно, претходна системска алергиска манифестација беше пријавено дека имале 52 (24,88%) пациенти во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција, односно 9 (34,62%) пациенти во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 12 и График 17).

Не беше утврдена сигнификантна асоцијација на постоење на претходна алергиска реакција со системска клиничка манифестација и групата на која и припаѓаат пациентите за Pearson Chi-square test=1,140; df=1; p=0,2856 (Табела 12 и График 17).

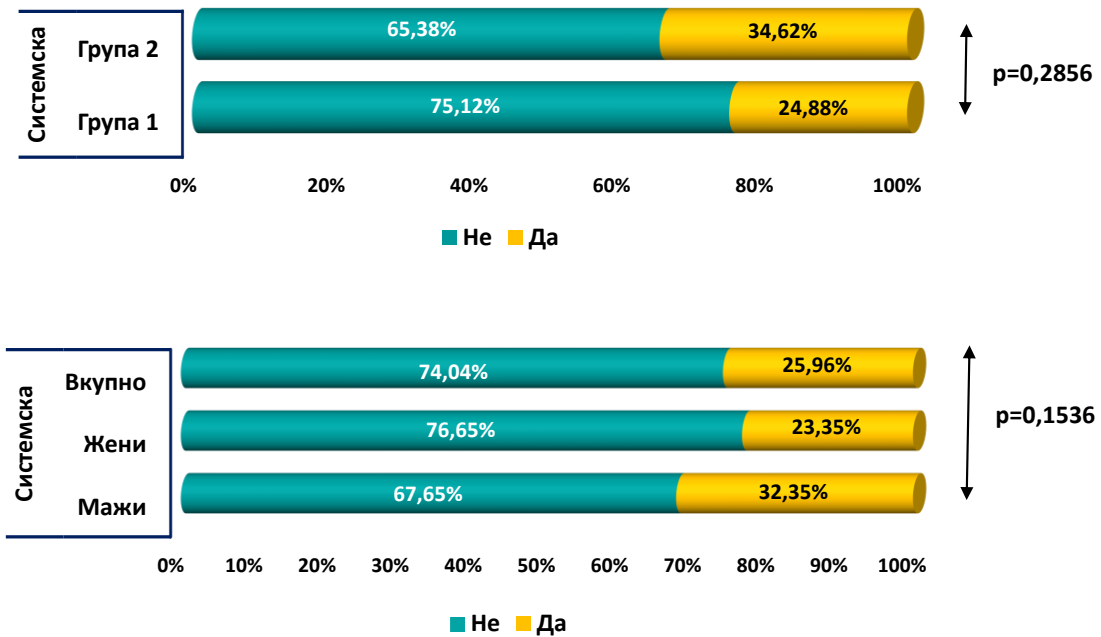


График 17. Претходна системска алергиска манифестација според групи

### 6.3.3. Анафилактична алергиска манифестација

Претходна алергиска реакција со анафилактична клиничка манифестација беше пријавена од вкупно 27 (11,49%) испитаници од целиот примерок. Дистрибуцијата според полот укажа на претходна анафилактична алергиска реакција кај 10 (14,71%) од мажите и 17 (10,18%) од жените (Табела 13 и График 18).

Немаше сигнификантна асоцијација на полот на пациентите и историја на претходна анафилактична алергиска манифестација за Pearson Chi-square test=0,937; df=1; p=0,3238 (Табела 13 и График 18).

**Табела 13. Претходна анафилактична алергиска манифестација според групи**

Параметри	Претходна алергиска манифестација				p
	N	Не	Да	Вкупно	
<b>Анафилактичка</b>					
Група 1	N	185	24	209	p=0,9933
	%	88,52%	11,48%	88,94%	
Група 2	N	23	3	26	
	%	88,46%	11,54%	11,06%	
<b>Цел примерок</b>					
Мажи	N	58	10	68	X <sup>2</sup> =0,973; df=1; p=0,3238
	%	85,29%	14,71%	28,94%	
Жени	N	150	17	167	
	%	89,82%	10,18%	71,06%	
Вкупно	N	208	27	235	
	%	88,51%	11,49%	100%	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Fisher's exact test;      Pearson Chi-square test;      *сигнификантно за p<0,05					

Во секоја од групите, претходна алергиска реакција со анафилактична клиничка манифестација беше пријавено дека имале 24 (11,48%) пациенти во Група 1 - висок ризик за алергиска реакција, односно 93 (11,54%) пациенти во Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 (Табела 13 и График 18).

Не беше утврдена сигнификантна асоцијација на постоење на претходна алергиска реакција со анафилактична клиничка манифестација и групата на која и припаѓаат пациентите за Fisher's exact test:  $p=0,9933$  (Табела 13 и График 18).

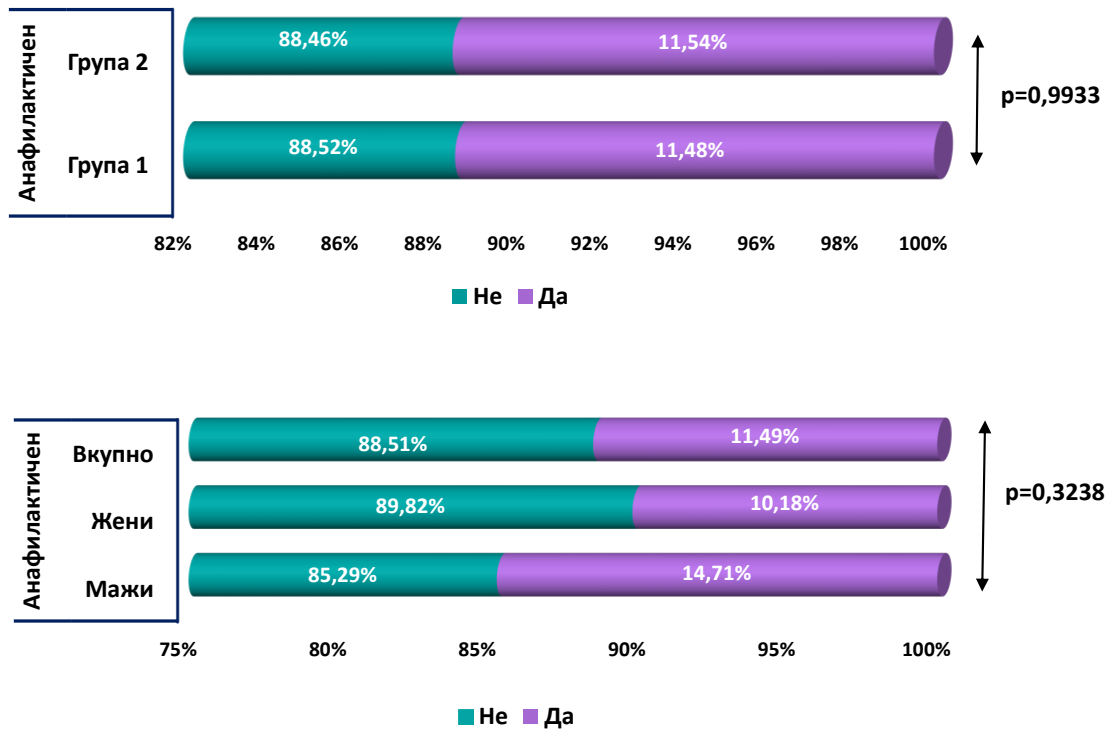


График 18. Претходна анафилактична алергиска манифестација според групи

## 6.4. Коморбидитети

Испитаниците во истражувањето имаа можност на посочат присуството на коморбидитети (еден / повеќе). Анализата на присуството на коморбидитети беше направена на целиот примерок поради мнозинство на единечни случаи со различни заболувања (Табела 19 и График 19).

**Табела 19. Присутни коморбидитети кај пациентите во примерокот**

Коморбидитети	Испитаници (N=234)*
КВЗ	72 (30,77%)
Хипертензија	30 (12,82%)
Хипотензија	1 (0,42%)
Дијабетес	8 (3,42%)
Ststus postICV	1 (0,42%)
Sinusitis Chronica	1 (0,42%)
Arthrid Reumatoid,Osteoperos	1 (0,42%)
Polype	1 (0,42%)
Hypotirodisem	2 (0,85%)
Asthma Bronchialis	3 (1,28%)
Hiperlipidemi	1 (0,42%)
Horner syndrome	1 (0,42%)
Anemia	1 (0,42%)
Hyperthyriosisprimaria	1 (0,42%)
TBC	1 (0,42%)
Dermogaphisum et Urticariachr	1 (0,42%)
COPD	1 (0,42%)
Hypothiroidisem	1 (0,42%)
Obesity, Hiperlipidemi	1 (0,42%)
TiroidisHshimoto	1 (0,42%)
Migrene	1 (0,42%)
Thrombosis A Brachialis et A Axilausdex	1 (0,42%)
Hashimoto	1 (0,42%)
Masteotomia	1 (0,42%)
Sinusitis	1 (0,42%)
Arthritis Rheumatotica,Hipertiridoisem	1 (0,42%)
Osteoporosis	1 (0,42%)
Dermografizem	1 (0,42%)
Carcinoma	1 (0,42%)
Hypolipidemi	2 (0,85%)
St,postCa-Mamane	1 (0,42%)
Sinusitis;Hernia	1 (0,42%)
Sinusitis,Ulcera	1 (0,42%)
Arthritis Reumatoid,Hipotension	1 (0,42%)
Hipotireosis	1 (0,42%)
Lupus;SteatorisHepatis	1 (0,42%)
Нема коморбидитети	160 (68,08%)
* отсуствуваа одговори од еден испитаник	

Најголема пропорција на испитаници од примерокот 72 (30,77%) беа со КВЗ, следено со 30 (12,82%) кои беа со хипертензија, 8 (3,42%) со дијабетес мелитус, 3 (1,28%) со астма и 2 (0,85%) со хипотиреозидизам. Останатите заболувања, кои беа повеќе од триесетина, беа застапени само со по 1 (0,42%) случај (Табела 19 и График 19).

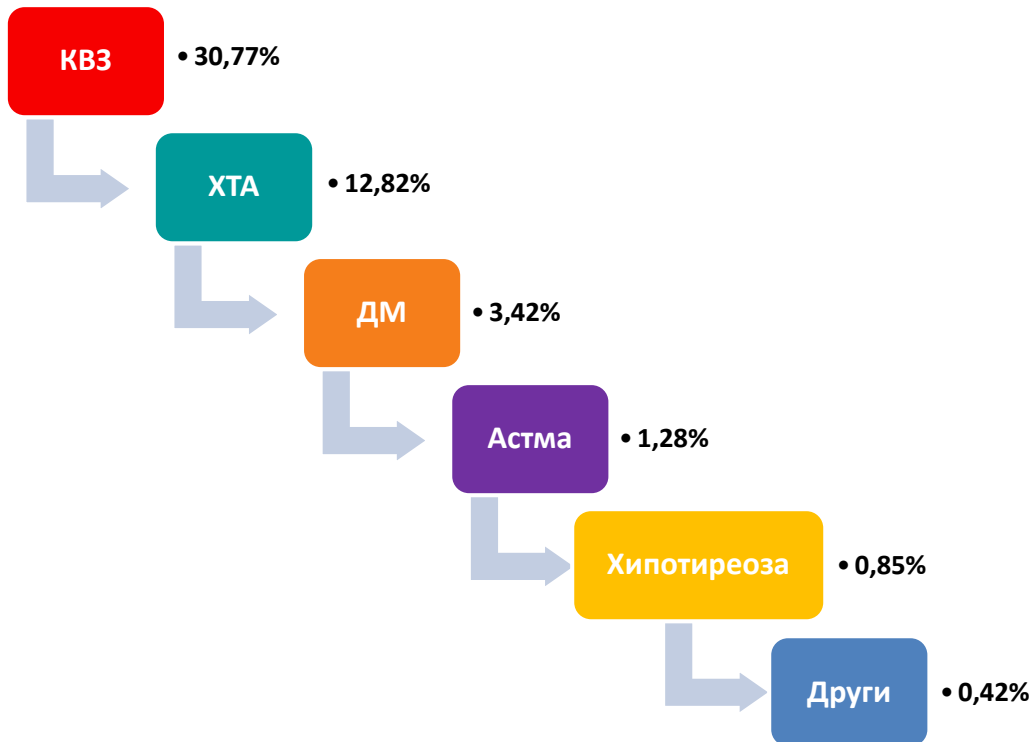


График 19а. Присутни коморбидитети кај пациентите во примерокот

Од целиот примерок на пациенти, без присуство на коморбидитет беа 160 (68,08%), со еден коморбидитет беа 56 (23,83%), по два коморбидитета пријавиле 18 (7,66%) и со три коморбидитети бил само 1 (0,42%) пациент (График 19б).



График 19б. Дистрибуција на бројот на присутни коморбидитети

## 6.5. Алерголошки тестови

На испитаниците од двете групи (Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19) согласно клиничката индикација им беа аплицирани алерголошки тестови за COVID-19 вакцина и тоа mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор (AZD1222, Astra Zeneca) (Табела 20 и График 20).

**Табела 20. Алерголошко тестирање според вакцина и група**

Параметри	Алерголошко тестирање на вакцина				p
	N	Не	Да	Вкупно	
<b>Pfizer</b>					
Група 1	N	87	122	209	p=0,0004*
	%	41,63%	58,37%	88,94%	
Група 2	N	2	24	26	
	%	7,69%	92,31%	11,06%	
Вкупно	N	89	146	235	
	%	37,87%	62,13%	100%	
<b>Astra Zeneca</b>					
Група 1	N	138	71	209	p=0,0006*
	%	66,03%	33,97%	88,94%	
Група 2	N	24	2	26	
	%	92,31%	7,69%	11,06%	
Вкупно	N	162	73	235	
	%	68,94%	31,06%	100%	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина / првата доза од вакцина против COVID-19; Fisher's exact test; *сигнификантно за p<0,05					

Алерголошки тестови за COVID-19 вакцина беа направени кај 146 (62,13%) пациенти за mRNA (BNT162b2, Pfizer) и кај 73 (31,06%) пациенти за адено вирусен вектор (AZD1222, Astra Zeneca). Кај 16 (6,81%) не беше направено тестирање на вакцината, а кај 5 (2,14%) од пациентите направени беа алерголошки тестови и на двете вакцини (Табела 20).

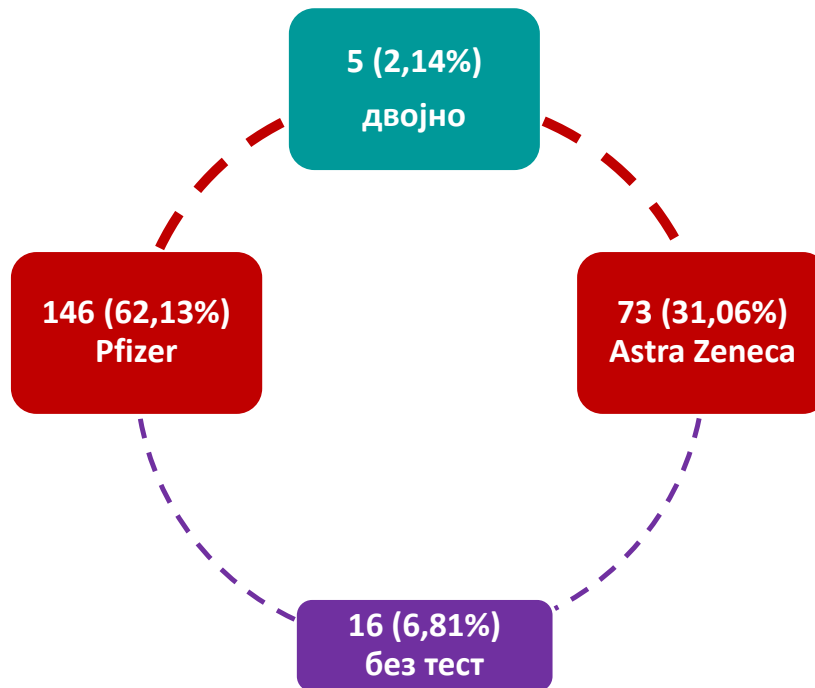
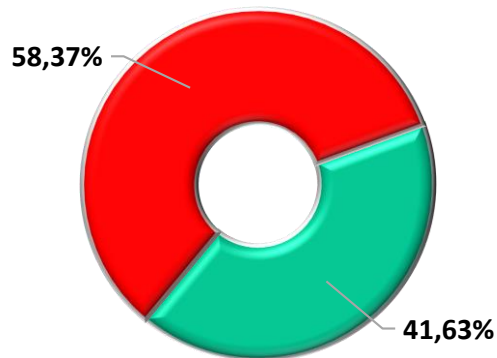


График 20. Алгоритам на алерголошко тестирање

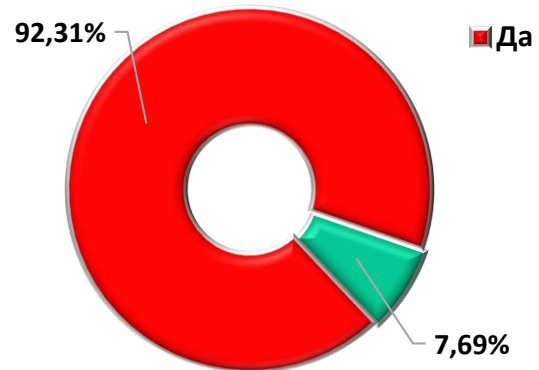
**Pfizer** - Алерголошки тестови за mRNA (BNT162b2, Pfizer) вакцина беа направени кај 122 (58,37%) пациенти од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и кај 24 (92,31%) пациенти од Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на групата на која и припаѓаат пациентите и тестирањето на mRNA (BNT162b2, Pfizer) вакцина во прилог на сигнификантна асоцираност на овој вид на тестирање со припаѓањето на Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19 за Fisher's exact test:  $p=0,0004$  (Табела 20 и График 21).

**Astra Zeneca** - Алерголошки тестови за адено вирусен вектор (AZD1222, Astra Zeneca) беа направени кај 71 (33,97%) пациенти од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и кај 2 (7,69%) пациенти од Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на групата на која и припаѓаат пациентите и тестирањето на адено вирусен вектор (AZD1222, Astra Zeneca) вакцина во прилог на сигнификантна асоцираност на припаѓањето на Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и овој вид на тестирање за Fisher's exact test:  $p=0,0006$  (Табела 20 и График 21).

Pfizer - Група 1

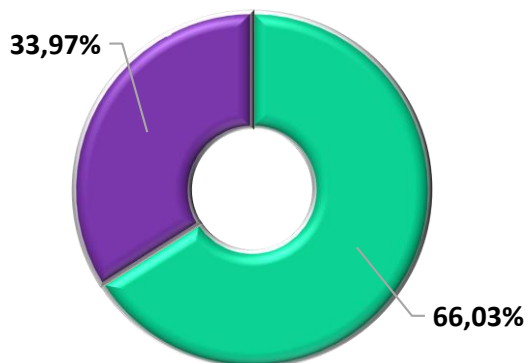


Pfizer - Група 2

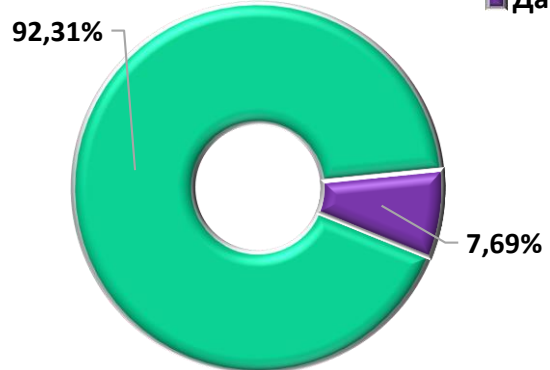


$p=0,0004^*$

Astra Zeneca - Група 1



Astra Zeneca - Група 2



$p=0,0006^*$

График 21. Алерголошко тестирање за mRNA (BNT162b2, Pfizer)/ адено вирусен вектор (AZD1222, Astra Zeneca) според групи

## 6.6. Тестирање со Skin Prick Test (SPT) и Intradermal Test (IDT)

Алерголошки тестови за реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) беа правени со Skin Prick Test - SPT (1/1) и Intradermal Test – IDT (1/100; 1/10). Тестирањата беа направени кај 146 (62,13%) пациенти за mRNA (BNT162b2, Pfizer) и кај 73 (31,06%) пациенти за адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca). При тестирањата со Skin Prick Test (SPT) и Intradermal Test (IDT) беше следена појава на еритем односно папули (Табела 21а).

### Pfizer/ тестирање SPT/IDP

За анализа на тестирањето со Skin Prick Test (SPT) и Intradermal Test (IDT) за алергиските реакции од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) беше обработен примерокот на истражувањето.

Табела 21а. Податоци од тестирање на mRNA (BNT162b2, Pfizer)

Параметри	Податоци од тестирање COVID-19 вакцина					
	SPT (1/1)		IDT (1/100)		IDT (1/10)	
	Еритем	Папули	Еритем	Папули	Еритем	Папули
<b>mRNA (BNT162b2, Pfizer) → N=146</b>						
N	0	0	1	1	3	3
%	0%	0%	0,68%	0,68%	2,05%	2,05%
Случај 1 – жена						
Случај 2 – жена						
Случај 3 – маж						
Случај 4 - жена						
<b>Вкупно</b>	4 (2,74%)					
<b>Возраст (години)</b>						
<b>Mean ± SD</b>	53±11,34					
IDT - intradermal test; SPT - skin prick test Mean = Просек; SD = Стандардна девијација;						

**Pfizer/ тестирање SPT/IDP** - Тестирањето со Skin Prick Test (SPT) и Intradermal Test (IDT) за алергиските реакции од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) укажа дека позитивен наод има кај 4 (2,74%) од пациентите. Сите позитивни наоди беа добиени од тестирањето со Intradermal Test (IDT) односно кај ниеден од тестираните пациенти немаше позитивна реакција на Skin Prick Test (SPT). Кај 1 (0,68%) од пациентите имаше IDT (1/100) позитивна наод на еритем и папули, а кај 3 (2,05%) пациенти беше утврден IDT (1/10) позитивна наод на еритем и папули (Табела 21а).

Три од случаите со позитивна IDT алергиските реакции од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) беа кај жени, а еден случај беше кај маж. Кај сите четири случаи со позитивни IDT алергиските реакции просечната возраст изнесуваше  $53 \pm 11,34$  години со мин/мак возраст од 47/70 години. Просечната возраст на жените со позитивен наод беше  $47,33 \pm 0,47$  со мин/мак возраст од 47/48 години, а мажот беше на возраст од 70 години. Претходните алергиски манифестации кај пациентот со IDT (1/100) позитивен наод за алергиска реакција од вакцината mRNA била анафилакса, а кај оние со позитивен наод на IDT (1/10) била консеквентно системска, анафилакса и локална (Табела 21а).

### **Astra Zeneca/ тестирање SPT/IDP**

За анализа на тестирањето со Skin Prick Test (SPT) и Intradermal Test (IDT) за алергиските реакции од вакцината AZD1222 (Astra Zeneca) беше обработен примерокот на истражувањето.

**Astra Zeneca/ тестирање SPT/IDP** - Тестирањето со Skin Prick Test (SPT) и Intradermal Test (IDT) за алергиските реакции од вакцината AZD1222, Astra Zeneca укажа дека позитивен наод има кај 5 (6,85%) од пациентите. Сите позитивни наоди беа добиени од тестирањето со IDT односно кај ниеден од тестираните пациенти немаше позитивна реакција на SPT. Кај 1 (1,31%) од пациентите имаше IDT (1/100) позитивна наод на еритем и папули, кај 2 (2,53%) имаше IDT (1/10) позитивна наод на еритем и папули, а кај 2 пациенти (2,53%) пациенти имаше и IDT (1/100) и IDT (1/10) позитивна наод на еритем и папули (Табела 21б).

Табела 216. Податоци од тестирање на AZD1222 (Astra Zeneca)

Параметри	Податоци од тестирање COVID-19 вакцина					
	SPT (1/1)		IDT (1/100)		IDT (1/10)	
	Еритем	Папули	Еритем	Папули	Еритем	Папули
<b>AZD1222 (AstraZeneca) → N=73</b>						
N	0	0	3	3	4	4
%	0%	0%	4,11%	4,11%	5,48%	5,48%
Случај 1 - жена						
Случај 2 - жена						
Случај 3 - жена						
Случај 4 - маж						
Случај 5 - маж						
Вкупно	5 (6,85%)					
<b>Возраст (години)</b>						
Mean ± SD	44,4±11,54					
IDT - intradermal test; SPT - skin prick test Mean = Просек; SD = Стандардна девијација;						

Кај сите пет случаи со позитивна IDT реакција од вакцината AZD1222 (AstraZeneca) просечната возраст изнесуваше 44,4±11,54 години. Два од случаите беа кај мажи со просечна возраст од 35,5±9,70 со мин/мак возраст од 25/ 46 години, а три од нив беа кај жени со просечна возраст од 50,1±4,32 со мин/мак возраст од 47/56 години. Претходните алергиски манифестации кај пациентот само со IDT (1/10) позитивна наод за алергиските реакции од вакцината AZD1222 (AstraZeneca) била системска а кај оние со позитивен наод и на IDT (1/100) и на IDT (1/10) биле анафилакса односно локална (Табела 216).

Утврдено беше дека 75% од испитаниците со позитивен наод на еритем и папули на IDT (1/100) и 83,33% од оние со позитивен наод на еритем и папула на IDT (1/10) на COVID-19 вакцина (Pfizer / AstraZeneca) имале историја на алергија на лекови.

## 6.7. Ризик од алергиска реакција – пол и возраст

Во рамките на истражувањето направена беше анализа на асоцираност на полот и возраста на пациентите од примерокот со ризикот од алергиска реакција пред аплицирањето на алерголошки тестови за реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca). За оваа цел возраста на пациентите беше групирана во возрастни групи од по 10 години, а потенцијалниот ризик за алергиска реакција беше базиран на добиениот анамнестички податок (Табела 23).

**Табела 23. Деклариран потенцијален ризик за алергиска реакција пред алерголошки тестови на COVID-19 вакцина според пол**

Параметри	Деклариран потенцијален ризик за алергиска реакција пред алерголошки тестови на COVID 19 вакцина				
	Жени (N)	Мажи (N)	Жени (%)	Мажи (%)	Однос (жени / мажи)
<b>Возрасни групи (години)</b>					
18-19	8	5	3,40%	2,13%	1,60
20-29	26	17	11,06%	7,23%	1,53
30-39	28	15	11,91%	6,38%	1,87
40-49	33	11	14,04%	4,68%	3,00
50-59	48	10	20,43%	4,26%	4,80
60-69	19	5	8,09%	2,13%	3,80
70-79	4	5	1,70%	2,13%	0,80
80+	1	0	0,43%	0,00%	0,00
<b>Вкупно</b>	167	68	71,06%	28,94%	-
N=235					

Врз основа на медицинската историја на пациентите, пред апликација на алерголошки тестови на двете вакцини за COVID-19 вклучени во студијата, беше согледано дека ризикот од појава на било каков алергиски настан во сите категории е поголем кај жените од сите возрасти (Табела 23).



График 22. Процентот на деклариран потенцијален ризик за алергиска реакција пред алерголошки тестови на COVID-19 вакцина според пол

Односот RR (Risk ratio) на жени / мажи за кој било несакан настан на алергиски појави се зголемува и тоа од 1,53 односно 1,60 во најмладите возрасни групи на 4,80 за возрасната група од 50-59 години, а потоа се намалува на 0,80 кај возрасната група од 70-79 години. Разликите поврзани со возраста не беа конзистентни за алергиските настани, иако највисоките RR во односот жени/ мажи имаат тенденција да се појават во возрасната група од 40 до 69 години (Табела 23 и График 22).

Risk ratio (RR) жени/ мажи на неакани ефекти после администрацијата на алерголошки тестови за реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) беа повисоки во возрастната група 40-49 години каде припаѓаа 55,55% од жените и 11,11% од мажите од примерокот на 9 (100%) лица каде беше утврдена алергиска реакција на минимум една од тестираните вакцини (Табела 24 и График 23).

**Табела 24. Извештај за алергиска реакција после алерголошки тестови на COVID-19 вакцина според пол**

Параметри	Извештај за алергиска реакција после алерголошки тестови на COVID 19 вакцина				
	Жени (N)	Мажи (N)	Жени (%)	Мажи (%)	Однос (жени / мажи)
<b>Возрасни групи (години)</b>					
18-19	0	0	0,00%	0,00%	-
20-29	0	1	0,00%	11,11%	0:1
30-39	0	0	0,00%	0,00%	-
40-49	5	1	55,55%	11,11%	5:1
50-59	1	0	11,11%	0,00%	1:0
60-69	0	0	0,00%	0,00%	-
70-79	0	1	0,00%	11,11%	0:1
80+	0	0	0,00%	0,00%	-
Вкупно	6	3	66,67%	33,33%	-
N=9					

За било кој несакан настан, највисоката RR жени/ мажи од 5.00 имаше во возрастната група од 40-49 години. За алергиски настани, во двете возрасни групи и тоа од 20-29 години и 70-79 години односот жени/мажи беше еднаков и изнесуваше 0:1, за возрастната група од 50-59 години односот жени/мажи изнесуваше 1:0 (Табела 24 и График 23).

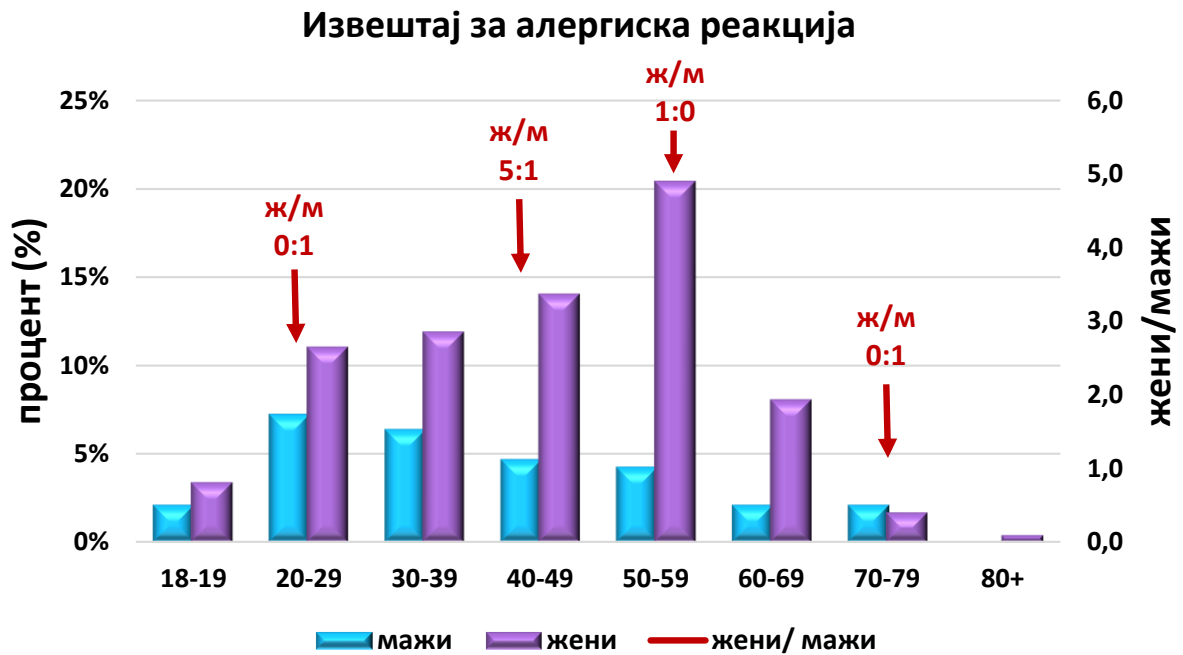


График 23. Процентот на деклариран потенцијален ризик за алергиска реакција после алерголошки тестови на COVID-19 вакцина според пол

## 6.8. Предиктори за ризик од алергија после алерголошки тест

Историјата на алергии со висок ризик беше поврзана со зголемен ризик од алергиски реакции RR=2,48 [95% CI, (1,95-3,28); p=0,001]. Прилогодувањето на другите потенцијални конфаундинг фактори не ја промени сигнификантно поврзаноста aRR=2,87 [95% CI (1,98-3,06); p=0,001].

**Табела 25. Предиктори за ризик од алергија после алерголошки тестови на COVID-19 вакцина**

Параметри	Unadjusted RR (95% CI)	p value	Adjusted RR (95% CI)	p value
Пол (мажи vs жени)	0,69 (0,61-0,73)	0,001*	0,69 (0,61-0,73)	0,001*
Возраст (години)	1,00 (0,98-1,00)	0,001*	1,14 (1,11-1,28)	0,001*
Astra vs Pfizer-BioNTech	1,49 (1,38-1,70)	0,001*	1,49 (1,37-1,70)	0,001*
Претходни алергиски реакции	1,77 (1,71- 1,83)	0,001*	1,23 (1,12-1,49)	0,044*

\*сигнификантно за p<0,05

Во прилагодените анализи, пријавена историја на алергија со висок ризик беше поврзано со зголемен ризик од дијагностицирана алергиска реакција после администрацијата и на двете вакцини и тоа:

- AZD1222 (AstraZeneca) за aRR=3,93 [95% CI (2,45-6,78); p=0,0001];
- mRNA (BNT162b2, Pfizer) за aRR=4,36 [95% CI (2,63-7,58); p=0,0001].

Кај испитаниците со историја на висок ризик од алергиска реакција беше утврдено дека ризикот од алергиска реакција после алерголошки тест на COVID 19 вакцина е (Табела 25):

- сигнификантно помал кај мажите vs. жените за aRR=0,69 [95% CI (0,61-0,73)];
- сигнификантно поголем со растење на возраста за aRR=1,14 [95% CI (1,11-1,28)];
- сигнификантно поголем за Astra vs Pfizer-BioNTech за aRR=1,49 (1,37-1,70).

## 6.9. Вкупен IgE IU/ML

Во истражувањето направена беше анализа на вкупен IgE IU/ML на испитаниците од примерокот. Утврдена беше неправилна дистрибуција на добиените фреквенции за вкупен IgE IU/ML за Shapiro-Wilk  $W=0,7747$ ;  $p=0,00001$  (График 24). Согласно утврдената дистрибуција, во понатамошната анализа користени беа соодветни непараметарски тестови.

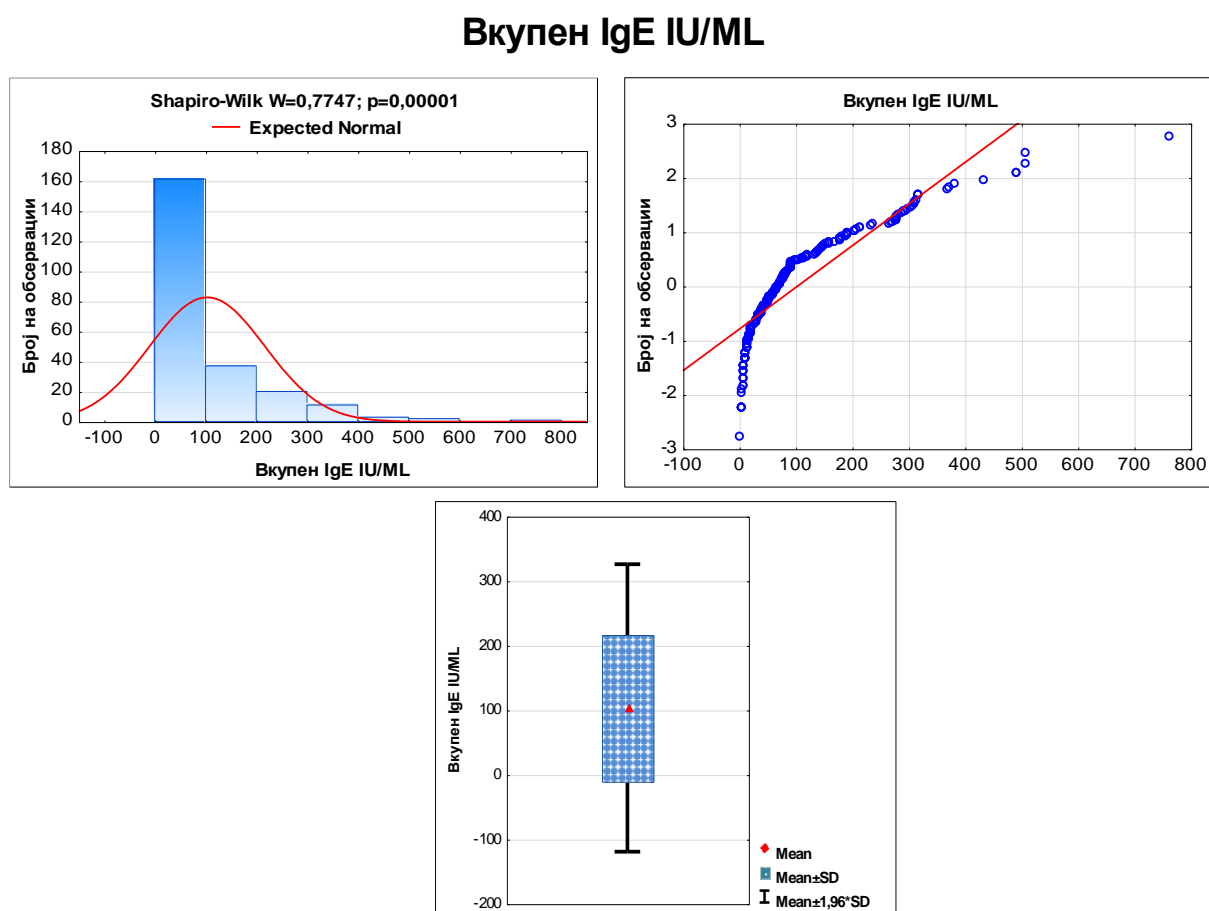


График 24. Дистрибуција на фреквенциите на вкупен IgE IU/ML

**Вкупен IgE IU/ML / Цел примерок:** Просечната вредност на вкупен IgE IU/ML на испитаниците во целиот примерок изнесуваше  $103,26 \pm 113,54$  IU/ml со мин/мак вредност од 1/ 761 IU/ml. Анализата укажа дека кај 50% од испитаниците од целиот примерок вредноста на вкупен IgE IU/ML беше  $\leq 65$  IU/ml односно кај 25% од нив вредноста беше  $>140$  IU/ml за Median IQR = 65 (27-140) (Табела 26 и График 25).

**Табела 26. Анализа на примерокот според групи и вкупен IgE IU/ML**

Параметри	N	Mean $\pm$ SD	Min/Max	Percentiles			p
				25th	50th (Median)	75th	
<b>Вкупен IgE IU/ML</b>							
Група 1	209	97,89 $\pm$ 109,14	2/ 761	27	65	134	Z=1,029; p=0,3033
Група 2	26	146,42 $\pm$ 139,16	1/ 436	28	67	290	
Вкупно	235	103,26 $\pm$ 113,54	1/761	27	65	140	
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; Група 2 – хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцина против COVID-19; Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; IQR = Перцентили; Mann-Whitney U Test; *сигнификантно за $p < 0,05$							

Анализата во секоја од двете групи укажа дека (Табела 26 и График 25):

- **Вкупен IgE IU/ML / Група 1 – Висок ризик за алергиска реакција:** просечната вредност на вкупен IgE IU/ML на пациентите во оваа група изнесуваше  $97,89 \pm 109,14$  IU/ml со мин/мак од 2/ 761 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше  $\leq 65$  IU/ml односно кај 25% таа беше  $>134$  IU/ml за Median IQR = 65 (27-134);
- **Вкупен IgE IU/ML / Група 2 – Хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19:** просечната вредност на вкупен IgE IU/ML на пациентите во оваа група изнесуваше  $146,42 \pm 139,16$  IU/ml со мин/мак вредност од 1/ 436 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше  $\leq 67$  IU/ml односно кај 25% таа беше  $>290$  IU/ml за Median IQR = 67 (28-290);

Анализата укажа на сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на нивото на IgE IU/ML на пациентите за Mann-Whitney U Test:  $Z=1,029$ ;  $p=0,3033$ .

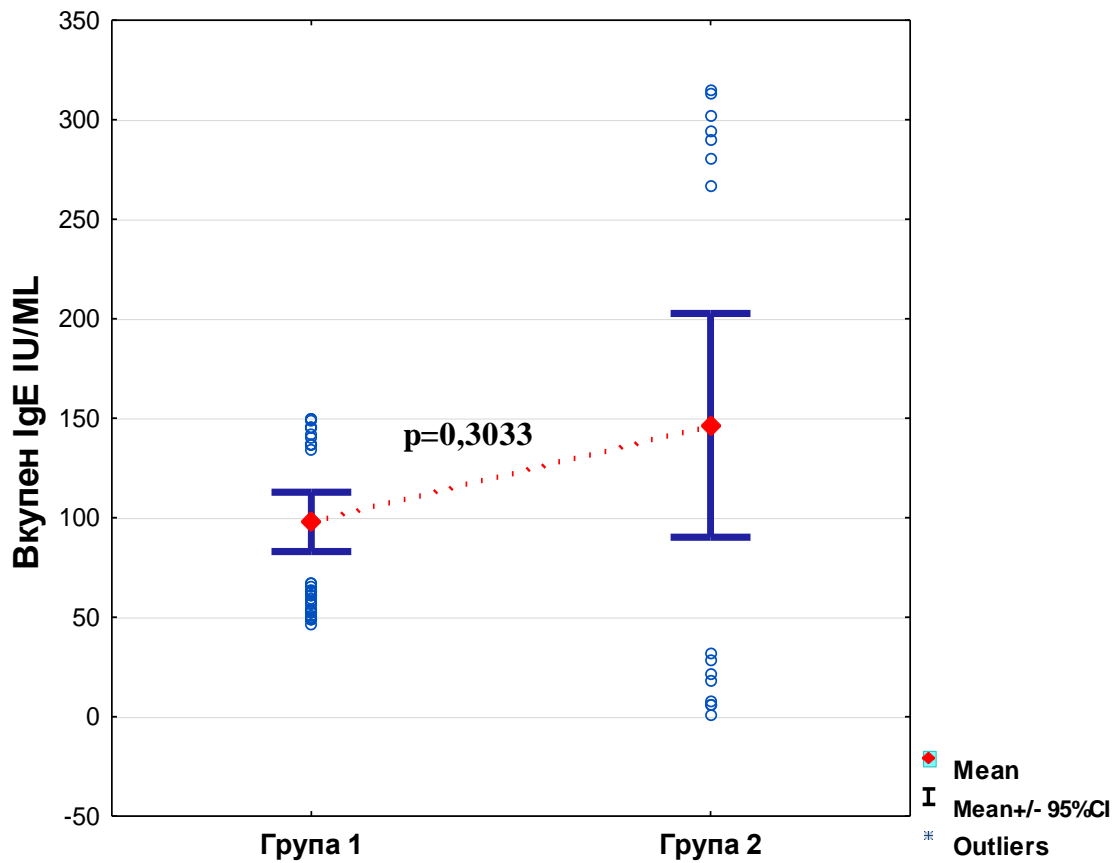


График 25. Анализа на вкупен IgE IU/ML според групи

### 6.9.1. Вкупен IgE IU/ML - реакција на алерголошки тест

Направена беше споредба на пациентите со позитивен/ негативен Intradermal Test – IDT (1/100; 1/10) со постоење на еритем односно папули за реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) во однос на нивото на вкупен IgE IU/ML (Табела 27).

**Табела 27. Анализа на алергиска реакција IDT (1/100; 1/10) на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или AZD1222 (AstraZeneca) според вкупен IgE IU/ML**

Параметри	Вкупен IgE IU/ML						p
	N	Mean ± SD	Min/Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
<b>IDR 1/100 (еритема/ папули)†</b>							
Не	231	99,71±110,08	1/761	25	64	137	Z=-2,811; p=0,0049*
Да	4	308±139,85	150/ 489	214	296	402	
Вкупно	235	103,26±113,54	1/ 761	27	65	140	
<b>IDR 1/10 (еритема/ папули)†</b>							
Не	230	99,61±112,05	1/ 761	25	63	137	Z=-3,093; p=0,0019*
Да	5	242,5±83,18	137/ 315	137	278	310	
Вкупно	235	103,26±113,54	1/ 761	27	65	140	
† реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/ Max=Мин/Мак; IQR = Перцентили; Mann-Whitney U Test; *сигнификантно за p<0,05							

**Вкупен IgE IU/ML / IDR 1/100** – посечната вредност на вкупен IgE IU/ML на пациентите со позитивен Intradermal Test – IDT (1/100) на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или AZD1222 (AstraZeneca) изнесуваше 308±139,85 IU/ml со мин/мак од 150/ 489 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше ≤296 IU/ml односно кај 25% таа беше >402 IU/ml за Median IQR = 296 (214-402). Кај пациентите со негативен Intradermal Test – IDT (1/100) на овие вакцини посечната вредност на вкупен IgE IU/ML изнесуваше 99,71±110,08 IU/ml со мин/мак од 1/761 IU/ml и 50% пациенти каде

вредноста на овој параметар беше  $\leq 64$  IU/ml односно кај 25% таа беше  $>137$  IU/ml за Median IQR = 64 (25-137). Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу испитаниците со/без алергиска реакција на Intradermal Test – IDT (1/100) за вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) во однос на нивото на IgE IU/ML во прилог на сигнификантно повисоко ниво на кај испитаниците со позитивен Intradermal Test – IDT (1/100) за Mann-Whitney U Test:  $Z=-2,811$ ;  $p=0,0049$  (Табела 27 и График 26).

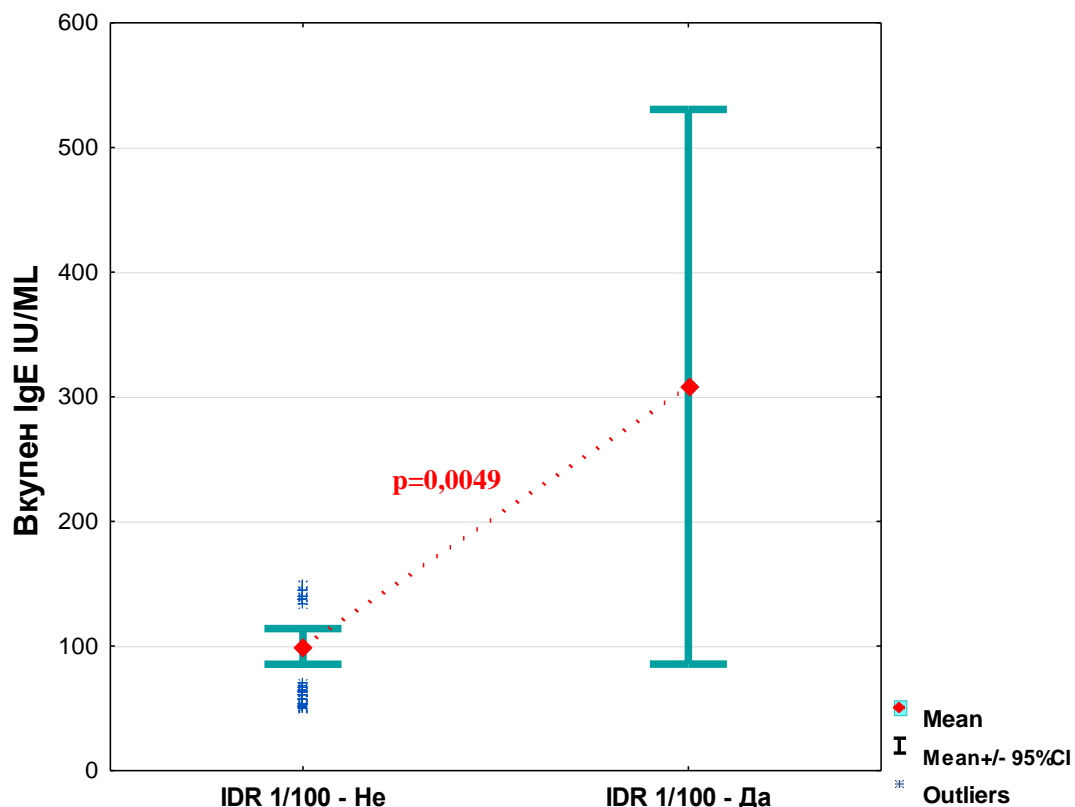


График 26. Вкупен IgE IU/ML според алергиска реакција IDT (1/100) на mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или AZD1222 (AstraZeneca)

**Вкупен IgE IU/ML / IDR 1/10** – посечната вредност на вкупен IgE IU/ML на пациентите со позитивен Intradermal Test – IDT (1/10) на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или AZD1222 (AstraZeneca) изнесуваше  $242,5 \pm 83,18$  IU/ml со мин/макс од 137/315 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше  $\leq 278$  IU/ml односно кај 25% таа беше  $>310$  IU/ML за Median IQR = 278 (137-310). Кај пациентите со негативен Intradermal Test – IDT (1/10) посечната вредност на вкупен IgE IU/ML изнесуваше

99,61±112,05 IU/ml со мин/мак од 1/ 761 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше  $\leq 63$  IU/ml односно кај 25% таа беше  $>137$  IU/ml за Median IQR = 63 (25-137). Имаше сигнификантна разлика помеѓу испитаниците со/без алергиска реакција на Intradermal Test – IDT (1/10) за вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) во однос на нивото на IgE IU/ML во прилог на сигнификантно повисоко ниво кај испитаниците со позитивен Intradermal Test – IDT (1/10) за Mann-Whitney U Test:  $Z=-3,093$ ;  $p=0,0019$  (Табела 27 и График 27).

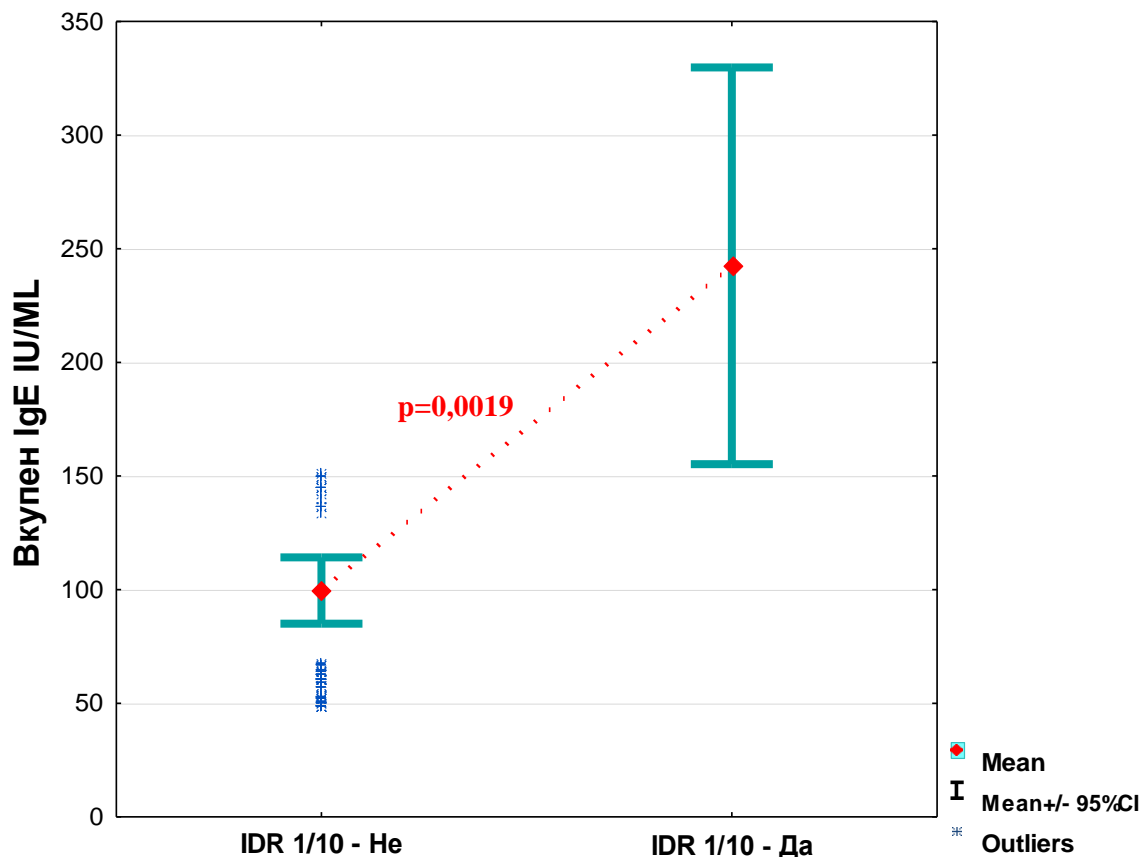


График 27. Вкупен IgE IU/ML според алергиска реакција IDT (1/10) на mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или AZD1222 (AstraZeneca)

## 6.10. Корелација на IgE IU/ML и селектирани параметри

Направена беше непараметарска корелациона анализа (Spearman Rank order correlation-R) за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста на IgE IU/ML на пациентите од примерокот (Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19) и селектирани параметри од интерес за потенцијална алергиска реакција после алерголошки тест на COVID 19 вакцина (Табела 28 и График 28).

**Табела 28. Корелација помеѓу IgE IU/ML и селектирани параметри**

Параметри	Spearman Rank order correlations (R)
	IgE IU/ ML
Група (Група 1 → Група 2)	$R_{(235)}=0,067$ ; $p=0,3036$
Пол (мажи → жени)	$R_{(235)}=0,055$ ; $p=0,3990$
Вкупно алергени (N)	$R_{(235)}=0,259$ ; $p=0,00005^*$
IDR 1/100 - еритема/ папули (не/ да)†	$R_{(235)}=0,184$ ; $p=0,0046^*$
IDR 1/10 - еритема/ папули (не/ да)†	$R_{(235)}=0,202$ ; $p=0,0018^*$

† реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca)  
\*сигнификантно за  $p<0,05$

Анализата со непараметарска корелација укажа дека (Табела 28 и График 28):

- **Група и IgE IU/ML** – помеѓу групата на која и припаѓаат испитаниците (Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19) и вкупен IgE IU/ML утврдена беше несигнификантна линеарна позитивна корелација ( $R_{(235)}=0,067$ ;  $p=0,3036$ ) - со припаѓање кон Група 2 несигнификантно растеше вредноста на вкупен IgE IU/ML;
- **Пол и IgE IU/ML** – помеѓу полот на испитаниците и вкупен IgE IU/ML утврдена беше несигнификантна линеарна позитивна корелација ( $R_{(235)}=0,055$ ;  $p=0,3990$ ) - со женскиот пол несигнификантно растеше вредноста на вкупен IgE IU/ML;

- **Вкупно алергени и IgE IU/ML** – помеѓу вкупниот број на алергени на кои се алергични испитаниците и вкупен IgE IU/ML утврдена беше сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација ( $R_{(235)}=0,259$ ;  $p=0,00005$ ) – растењето на бројот на алергените сигнификантно се зголемуваше и вредноста на вкупен IgE IU/ML;

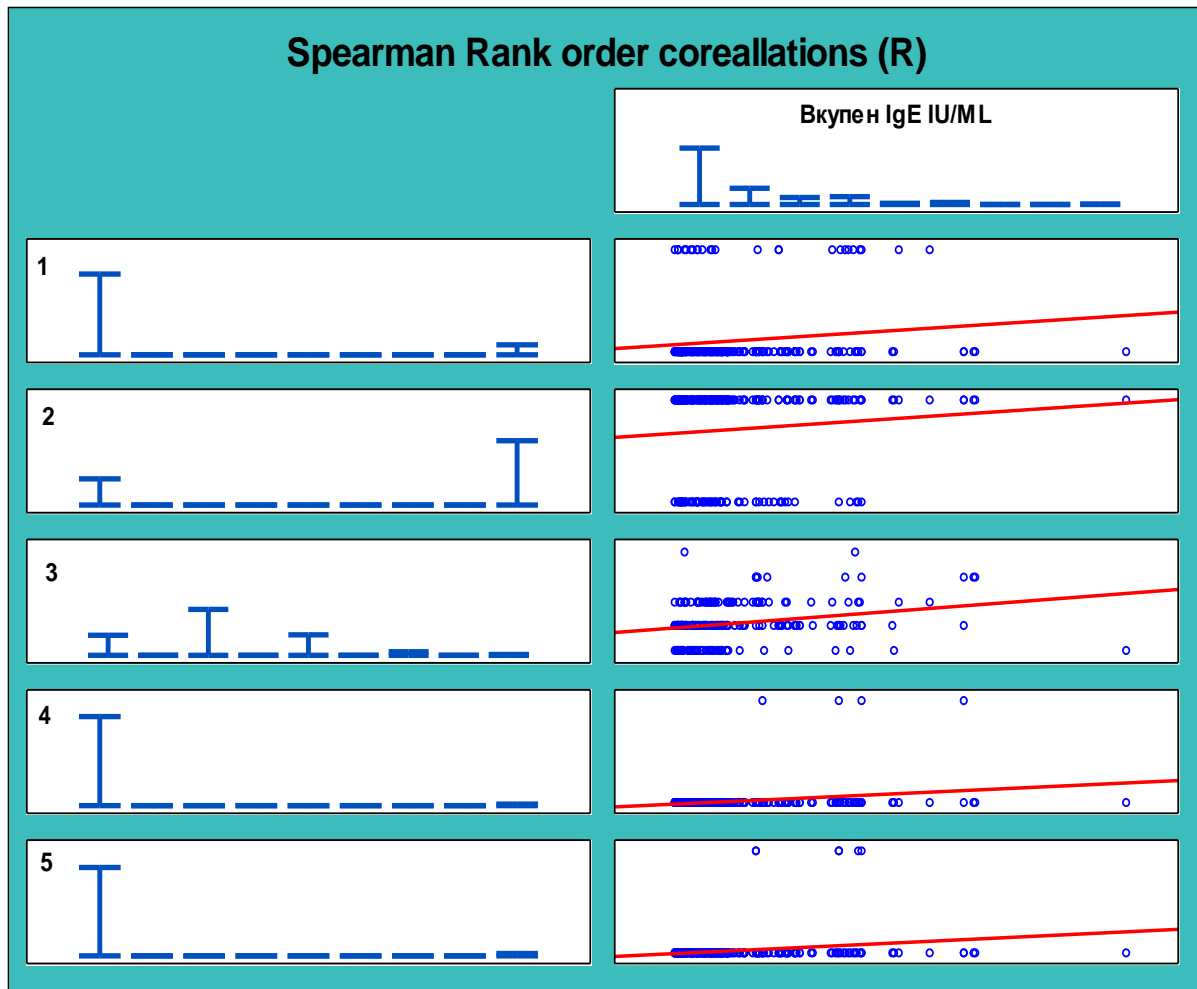


График 28. Корелација помеѓу вкупен IgE IU/ML и селектирани параметри

- **IDR 1/100 - еритема/ папули и IgE IU/ML** – помеѓу IDR 1/100 еритема/ папули и вкупен IgE IU/ML утврдена беше сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација ( $R_{(235)}=0,184$ ;  $p=0,0046$ ) - со позитивната реакција на IDR 1/100 еритема/ папули на вакцина против COVID – 19 сигнификантно се зголемуваше и нивото на вкупен IgE IU/ML;

- **IDR 1/10 - еритема/ папули и IgE IU/ML** – помеѓу IDR 1/100 еритема/ папули и вкупен IgE IU/ML утврдена беше сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација ( $R_{(235)}=0,202$ ;  $p=0,0018$ ) - со позитивната реакција на IDR 1/10 еритема/ папули на вакцина против COVID – 19 сигнификатно се зголемуваше и нивото на вкупен IgE IU/ML;

## 6.11. Препораки

Согласно добиените одговори на прашањата од истражувачкиот прашалник, одговорниот клиничар имаше можност да селектира една од посочените препорачани опции и тоа: а) не припаѓа во групата со висок ризик, може да се вакцинира и да се држи под надзор 30 минути; б) спаѓа во групата со висок ризик, вакцината треба да се смени и провокацијата треба да се направи според протоколот; и в) не смее да биде вакциниран (Табела 29 и График 29).

**Табела 29. Препораки дадени согласно истражувачки прашалник според групи**

Препораки	Група 1 N (%)	Група 2 N (%)	Вкупно N (%)
Нема висок ризик - може да се вакцинира и да се држи под надзор 30 минути	190 (90,91%)	24 (92,31%)	214 (91,06%)
p	p=0,0553		
Има висок ризик - да се земе вакцина со провокација според протоколот	2 (0,96%)	2 (7,69%)	4 (1,70%)
p	p=0,0133*		
Да не се вакцинира	8 (3,83%)	0 (0%)	8 (3,40%)
p	p=0,3110		
Препорачана вакцина Pfizer	120 (57,42%)	24 (92,31%)	144 (61,28%)
p	p=0,0006*		
Препорачана вакцина AstraZeneca	65 (31,10%)	2 (7,69%)	67 (28,51%)
p	p=0,0128*		
Група 1 – висок ризик од алергиска реакција; N=209 Група 2 – хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцина против COVID-19; N=26 Difference test; *сигнификантно за p<0,05			

- Препораката “не припаѓа во групата со висок ризик, може да се вакцинира и да се држи под надзор 30 минути“ беше дадена на 190 (90,91%) од испитаници од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и на 24 (92,31%) испитаници од Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19). Немаше сигнификантна разлика во процентуалната застапеност испитаници со ваков кометар од двете групи за Difference 1,40% [(-15,35-8,65) CI 95%; p=0,0553] (Табела 29 и График 29);
- Препораката “има висок ризик - да се земе вакцина со провокација според протоколот“ беше дадена на 2 (0,96%) од испитаници од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и на 2 (7,69%) испитаници од Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19. Согледана беше сигнификантна поголема процентуална застапеност на испитаници со ваков кометар од Група 2 за Difference 6,73% [(0,65-23,19) CI 95%; p=0,0133] (Табела 29 и График 29);

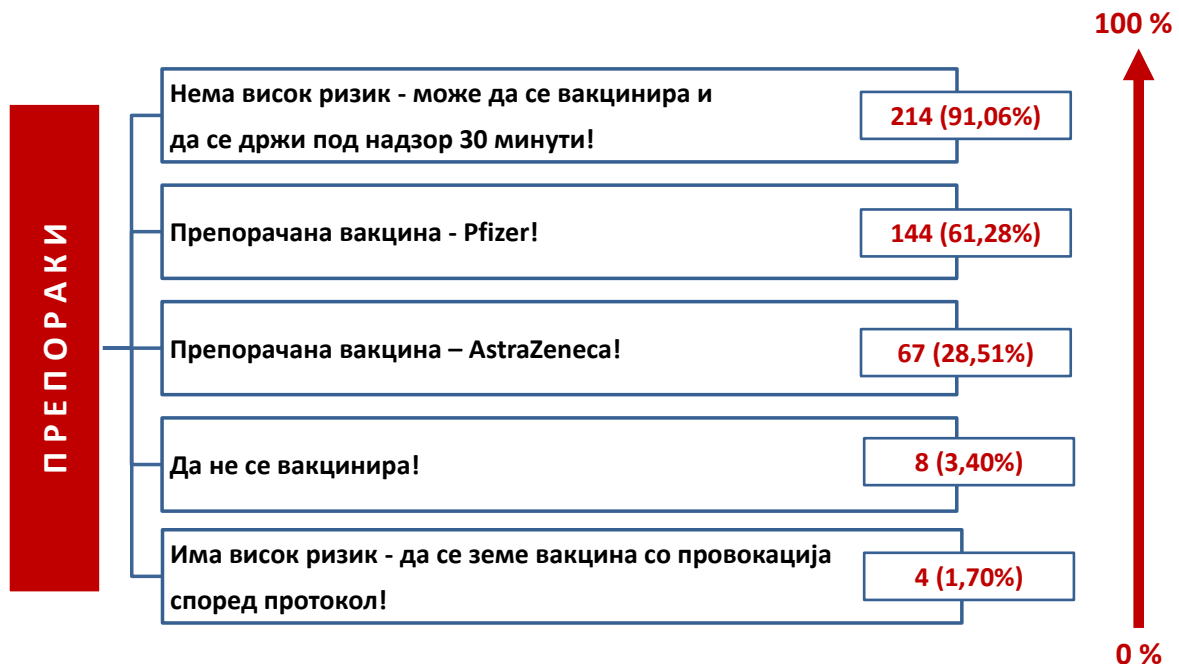


График 29. Препораки согласно истражувачки прашалник во цел примерок

- **Препораката “да не се вакцинира“** беше дадена на 8 (3,83%) од испитаници од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и на ниеден 0 (0%) од испитаниците од Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19. Немаше сигнификантна разлика во процентуалната застапеност на испитаници со ваков коментар од двете групи за Difference 3,83% [(-9,18-7,37) CI 95%; p=0,3110] (Табела 29 и График 29);
- **Препорака за “вакцинација со Pfizer”** имаше за 120 (57,42%) пациенти од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и 24 (92,31%) од Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19. Согледана беше сигнификантна поголема застапеност на пациенти со ваков коментар од Група 2 за Difference 34,89% [(17,20-43,65) CI 95%; p=0,0006] (Табела 29 и График 29);
- **Препорака за “вакцинација со AstraZeneca”** имаше за 65 (31,10%) пациенти од Група 1 - висок ризик за алергиска реакција и само за 2 (7,69%) пациенти од Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза вакцина против COVID-19. Согледана беше сигнификантна поголема застапеност на пациенти со ваков коментар од Група 2 за Difference 23,41% [(5,94-32,01) CI 95%; p=0,0128] (Табела 29 и График 29);

## 6.12. Алгоритам за менаџирање на пациенти

Алгоритмот за менаџирање на пациенти со можна алергиска реакција на прва доза вклучува повеќе аспекти аспекти (Табела 30 и График 30)):

**Табела 30. Алгоритам на одговори за менаџирање на пациенти со можна алергиска реакција на прва доза**

Прашања†	Не	Да
Симптоми пријавени во рок од 4 часа после прва доза	36	23
Симптоми поврзани со стресни реакции (тахикардија, карпопедални спазми итн.)	27	15
Системски симптоми поврзани со анафилакса	50	2
Симптоми локализирани само на местото на апликација	33	3
Вакцинација со алтернативна вакцина	-	7
Пациентот не треба да се вакцинира	-	1

† Можни се повеќе потврдни одговори за еден пациент  
\*сигнификантно за  $p < 0,05$

Сумирањето на потенцијално можните решенија за селектирани случаи од примерокот на испитаници укажа на: дека а) симптоми пријавени во рок од 4 часа после првата доза на вакцина имало кај 23 пациенти; б) симптоми поврзани со стресни ситуации биле декларирани од 15 пациенти; в) системски симптоми поврзани со анафилакса имале 2 пациенти; г) симптоми локализирани само на место на апликација биле утврдени кај 3 пациенти; д) вакцинација со алтернативна вакцина била препорачана кај 7 пациенти и само за 1 пациент дадена била препорака дека не треба да се вакцинира (Табела 26 и График 30).

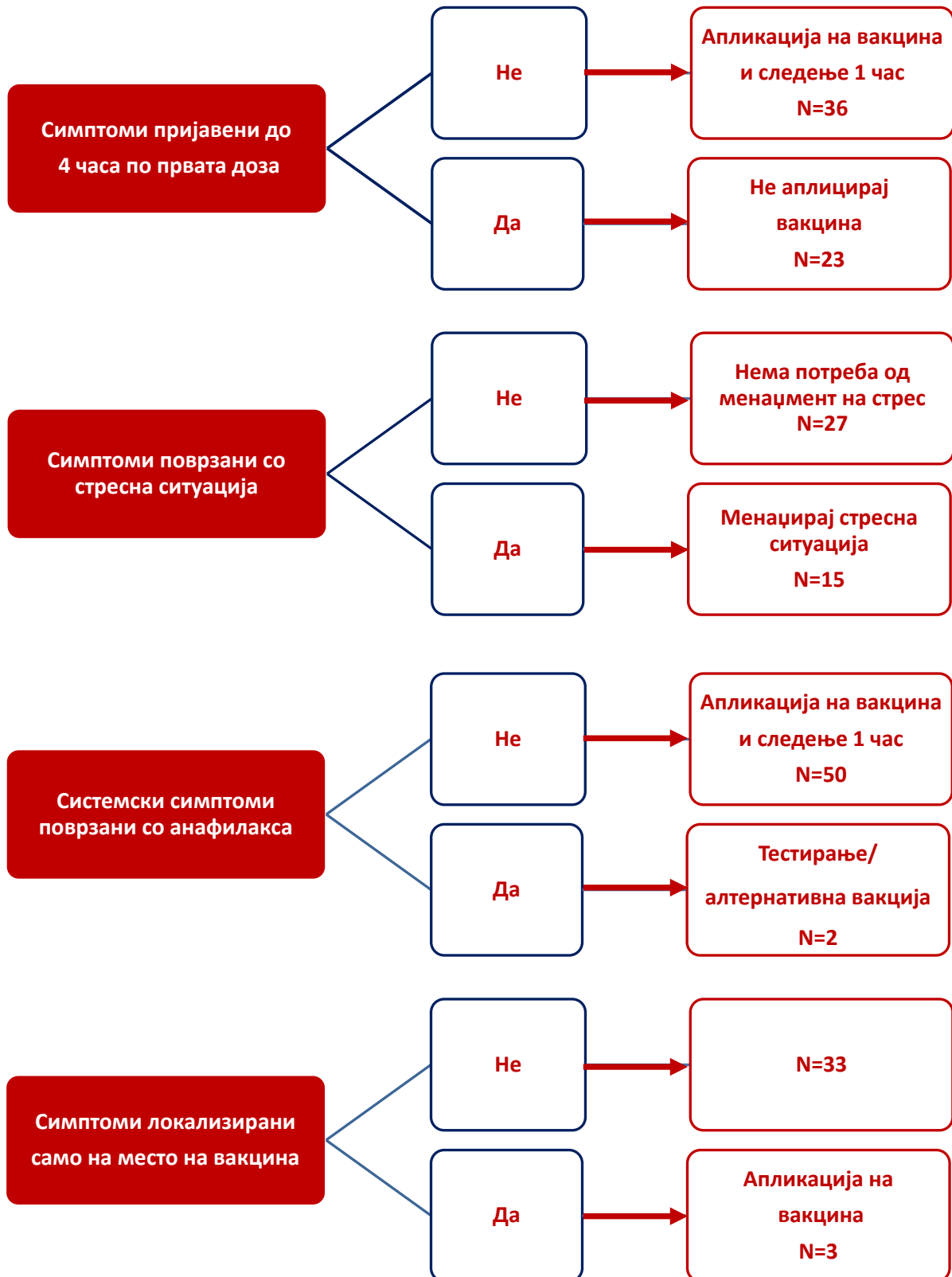


График 30. Резултати од алгоритам на одговори за менаџирање на пациенти со можна алергиска реакција на прва доза

## 7. ДИСКУСИЈА

Пандемијата на COVID-19 резултираше со негативни јавно здравствени и економски промени со многубројни изгубени години живот, намален животен век, нарушена здравствена состојба и изгубена ментална благосостојба. За периодот помеѓу 2019 и 2021 година, глобалниот животен век е намален за 1,8 години што е најголем пад во поновата историја со што се поништени децениските здравствени придобивки. Зголемеиот степен на анксиозност и депресија поврзани со COVID-19 го намалија глобалниот здрав животен век за 6 недели - бришејќи го поголемиот дел од придобивките остварени од пониската смртност поради незаразните болести во истиот период (120). Со повеќе од 777 милиони документираны инфекции и повеќе од 7 милион смртни случаи низ целиот свет, пандемијата на COVID-19 за жал и понатаму е присутна преку многубројните последици по здравјето на луѓето независно од демографските и географските карактеристики (120,121).

Според официјалната статистика на Националниот институт за јавно здравје на Косово (NIPHК), во текот на пандемијата во земјата биле пријавени 272.258 случаи на COVID-19 со 3.202 смртни случаи и леталитет од 1,17% (113,122). Соочувањето со COVID-19 пандемијата во Косово ја иницира потребата од подобрување на квалитетот на податоците во системот за надзор на заразни болести како и на клучните податоци и алатки потребни за ефикасно следење на процесот на вакцинација. Здравствените авторитети го согледаа недостатокот и ја иницираа и подржаа потребата за дигитализација односно употреба на електронски алатки за идентификување и приоретизирање на лицата за вакцинација. Истовремено, текот на пандемијата ја наметна и потребата од поврзување на вакциналниот и здравствениот картон со цел за согледување на коморбидитетите како и утврдување на нивната потенцијална предикторна улога за несакани алергиски реакции (113,115,123–125).

Имунизацијата на населението односно подигнувањето на колективниот имунитет против заразните заболувања останува главната алатка за спречување на морбидитетот, морталитетот и појавата на потенцијалните епидемии/ пандемии (120,121).

Испитувањата на вакцините вклучуваат неколку фази, вклучително и претклинички тестирања на животни за проценка на безбедноста и ефективноста, проследено со клинички испитувања на луѓе (126,126). Овие испитувања за вакцините се дизајнирани во повеќе фази, почнувајќи од мала група волонтери после што следи постепено зголемување на бројот на учесници со цел добивање на што е можно повеќе податоци за делувањето, ефикасноста и безбедноста (120,126). Сепак во клиничките истражувања во фаза 3, можно е дел од сериозните односно ретките несакани дејства на вакцините да не бидат идентификувани како последица на ограничената големина на примерокот, воспоставените инклузии како и евентуални методолошки недостатоци во селекција на примерокот (127).

Истражувањето за ефикасна вакцина за спречување на COVID-19 пандемијата резултираше со неочекувано брзо производство на вакцини со различни начини на дејствување главно категоризирани во три групи. Тие вклучуваа: а) вакцини со користење на целиот вирион што ја предизвикува болест, како што се вакцините Sinopharm и Covaxin; б) аденовирусни векторски вакцини, како што се вакцините Astra Zeneca, Johnson & Johnson и Sputnik V COVID-19; и в) вакцини базирани на mRNA, како што се вакцините Pfizer-BioNTech и Moderna кои користат систем за испорака на липидни наночестички (LNP) за да спречат брза ензимска деградација на молекулите на mRNA (100,128,129).

Вакцините против COVID-19 беа воведени на 22 јули 2020 година и до 2025 година во светот се администрирани 13,64 милијарди вакви вакцини. Ова значи дека 67% од светската популација е вакцинирана со комплетна примарна серија на вакцина против COVID-19, додека 32% од популацијата примила најмалку една доза (130). Резултатите од досегашните опсервациони студии и мета анализи укажуваат дека вакцините одобрени во ЕУ/ЕЕА имаат висок заштитен ефект против тежок облик на COVID-19, хоспитализација и смрт (111,131,132).

Во Косово, од март 2021 година, приближно 46% од вкупното население е со комплетна примарна серија на COVID-19 вакцина (99,130). Во светот, Pfizer и AstraZeneca станаа вакцини од избор против пандемијата (84). Во услови на пандемија, контролата на безбедноста и имплементацијата беа истовремени (120,121).

## Хиперсензитивност на COVID-19 вакцина

Реакциите на хиперсензитивност поврзани со вакцината не се ретки. За среќа, повеќето пријавени несакани реакции поврзани со вакцината не се сериозни, а многу од нив не даваат посебен имунолошки одговор односно истиот не се повторува при повторна изложеност. Сериозни анафилактички или кожни несакани реакции се случуваат, но се релативно ретки (54,128,133). Евалуацијата на потенцијално имунолошки посредувана хиперсензитивност поврзана со имунизацијата е важна за да помогне во одредувањето на механизмот или механизмите на реакцијата. Ако се потврди акутна хиперсензитивност, со цел за намалување на ризикот при идна изложеност на вакцина се применува десензибилизација / поделени дози (100,129,133).

Од воведувањето на активната вакцинација против COVID-19 и почетокот на кампањите за вакцинација, има укажувања за појава на несакани ефекти но и на анафилактички реакции после инјектирање на првата доза. И од двата типа вакцини (Pfizer-BioNTech и AstraZeneca) пријавени се реакции и несакани ефекти вклучително и некои локални реакции како што се црвенило, оток и болка на местото на инјектирање и некои системски реакции како треска, замор, главоболка, повраќање, дијареа и нова или влошена болка во мускулите/зглобовите (54).

Дополнително, ретките негативни ефекти на COVID-19 вакцините вклучуваат анафилакса, згругчување на крвта, миокардитис, перикардитис, промени во слухот и тинитус. Генералниот ризик од анафилакса е прилично низок, а овие реакции се јавуваат кај мал процент од луѓето после вакцинацијата (134).

Друга пријавена алергиска реакција на COVID-19 mRNA вакцините се дерматолошките реакции од кои некои ја имитираат самата SARS-CoV2 инфекција, што сугерира дека ерупциите на кожата може да се последица на имунолошка наместо вирусна активација. Инциденцијата на овие реакции изнесува 0,22% кај вакцинираните индивидуи и преставува 16,54% од сите негативни ефекти на вакцинација (72,100,116).

Спектарот на дерматолошките реакции вклучува манифестација на местото на инјектирање но и поекстензивни реакции. Ова вклучува и чести задоцнети големи локални реакции, локализирано црвенило и оток, уртикарија, и макулопапуларни осипи. Повеќе студии укажуваат на тоа дека одложените големи локални реакции и уртикаријата се најчестите кожни реакции после вакцинацијата со Moderna и Pfizer-BioNTech (114,135).

Повеќето случаи на анафилактички реакции на вакцините COVID-19 се случуваат за помалку од 30 минути после вакцинацијата кај луѓе со претходна историја на алергиски реакции, вклучително и претходна анафилакса. Сепак, како што е случајот со кој било друг лек, можно е анафилактичките реакции кои се последица на вакцинацијата да се случат и во отсуство на историја на алергиски болести (72,115,116).

Што се однесува до епидемиологијата на овие несакани настани, извештаите укажуваат дека севкупната појава на анафилактички реакции поради вакцинација против COVID-19, проценета на околу 4,5/1.000.000, е повисока од примарно очекуваната стапка на тешки алергиски реакции од 1/1.000.000 (136,137). Иако алергенот во вакцината сè уште не е утврден, се претпоставува дека полиетилен гликолот (PEG) што се користи за конструирање на липидот инкапсулиран во наночестички од оваа вакцина е можен кандидат (138,139).

Во нашата студија 36,17% од испитаниците пријавија локална алергиска манифестација, 25,96% имаа историја на системска алергиска манифестација, а 11,49% пријавија претходна анафилактичка алергиска манифестација. Добиените резултати од нашето истражување се во прилог на погоре споменатите согледувања добиени од спроведените студии на различни популациони група од многубројните автори и нивните соработници.

## Алергиски реакции и демографски параметри

За жал, поголемиот дел од испитувањата за вакцини се фокусираат на здрави луѓе на возраст помеѓу 18 и 65 години, со исклучување на постари лица, бремени жени, жени во постменопауза и деца. Испитувањата на несаканите дејства едноставно се споредуваат помеѓу групата вакцинирани и плацебо група. Опсежно квалитативно истражување кое ги обработува објавените трудови за разликата во ефектите од COVID-19 вакцината зависно од полот истакнува дека дизајнот на вакцините и стратегиите за вакцинација треба да бидат специфични за полот, за да се намалат несаканите реакции кај жените и да се зголеми имуногеноста кај мажите. Базирано на заклучокот од истражувањето, авторите препорачуваат задолжително да се испитуваат варијаблите поврзани со полот во претклиничките и клиничките испитувања за вакцините против COVID-19 (137). Многубројни други истражувања укажуваат на тоа дека над 90% од анафилактичките реакции се случуваат кај жени, од кои 81% пријавиле историја на претходни алергии (137,139–142). Во прилог на ова се и согледувањата добиени од нашето истражување каде околу две третини или 71,06% од испитаниците со висок ризик за алергиска реакција односно со историја на хиперсензитивност на вакцина/ прва доза на вакцина против COVID-19 беа жени. Истовремено, во примерокот на жени од нашето истражување со претходна историја на алергиски реакции, 23,35% имале претходна системска алергиска реакција, а 10,18% имале претходна анафилактичка алергиска реакција.

Нашето истражување е една од ретките студии која известува за демографските разлики во алергискиот ризик поврзан со COVID-19 вакцината за пациенти со висок ризик од алергиска реакција. Истражувањето опфати 235 (100%) испитаници со висок ризик од алергиска реакција, вклучувајќи атопична, алергиска или анафилакса - N=209 како и пациенти со историја на хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19 (mRNA / аденовирусен вектор) - N=26. Просечната возраст на испитаниците во примерокот на нашето истражување изнесува  $43,36 \pm 15,65$  години со мин/ мак возраст од 18/ 87 години. Половина од испитаниците беа на возраст  $\leq 46$  години, а 25% беа на возраст  $> 55$  години за Median IQR = 46 (31-55). Во целиот примерок на нашето истражување утврдено беше сигнификантно поголема процентуална застапеност на жените - 167 (71,06%) со однос мажи/ жени од консеквентно 0,41:1 ( $p=0,0001$ ).

Во нашата студија, најголемиот дел од испитуваните алергени имаа поголема застапеност кај пациентите од женски пол. Односот жени vs мажи изнесуваше консеквентно за: а) историја на алергиска реакција на состојка на вакцина 1,80% vs 1,47%; б) алергија на храна 10,18% vs 2,94%; в) алергија на прашина/ полен 15,06% vs 11,76%; и г) алергија на непознат причинител 10,78% vs 5,88%. Наодите од нашето истражување се во согласност со наодите од други автори за севкупниот тренд на алергиски болести кои се почести кај жените отколку кај мажите (141,143–145).

Во однос на алергијата на лекови, во рамките на нашето истражување беше согледано несигнификантно поголема застапеност на машкиот пол со однос мажи vs жени од 52,94% vs 49,10%. Во студија спроведена во САД во која се обработуваат податоци од електронски здравствени картони на 411.534 пациенти утврдена е инциденца на алергија на пеницилин од 1,4% кај жените и 1,1% кај мажите што укажува на близок однос помеѓу двата пола како што беше утврдено и во нашето истражување (143,146).

Согласно резултатите добиени од нашето истражување, историјата за Hymenoptera venom allergy (HVA) беше сигнификантно поголема кај машкиот споредено со женскиот пол за консеквентно 26,47% vs 11,98% што е во прилог на студија спроведена на 54 испитаници од урбано и рурално подрачје во Северна Кина (147).

Релевантните истражувања ширум светот објавени од воведувањето на COVID-19 вакцинацијата укажуваат дека несаканите ефекти се почести кај жените (85,141,148). Во студија од 30 случаи со тромбоемболија после вакцина со AstraZeneca, пријавена во ЕЕА, 63% биле пациенти од женски пол. Тромботичните настани обработени во оваа студија опфаќаат длабока венска тромбоза, хепатална венска тромбоза, тромбоза на мезентерична вена, тромбоза на порталната вена и тромбоза на каротидна артерија (141). Исклучок во ризикот од алергиски реакции поврзан со полот е миокардитисот после вакцинацијата со mRNA вакцините. Тој е евидентиран претежно кај млади мажи со стапка од околу 1-6 / 10.000 (149). Нашата студија, иако генереално ги евидентираше несаканите ефекти кај пациентите од примерокот поврзано со COVID-19 вакцина, сепак не беше специјано дизајнирана да евидентира податоци за други ретки несакани настани како што е миокардитисот.

Во системот за надзор на негативни ефекти после имунизација во Австралија, жените сочинуваат 55% од пријавените лица и 80% од пријавените возрасни поединци (150). Друга студија за ризикот од треска и осип после MMR вакцинација кај доенчиња, укажа на повисок ризик за алергиска реакција кај учесници од женски пол после контрола за постоење на евентуален морбидитет (141). Во студија спроведена во Канада со цел за согледување на родовите специфични разлики во несаканите реакции после имунизацијата со различни вакцини (2012-2015), односот на пријавување жени vs мажи изнесува - Reporting Rate Ratio (RRR) = 1,9 со најголем ризик во возрасната група од 18-64 години за RR=6,3 (141). Дополнително истата студија покажа највисока стапка на ризик (RR) помеѓу половите (мажи vs жени) за окуло-респираторен синдром, анестезија/парестезија и анафилакса (141).

Ретроспективна кохортна студија спроведена во Шпанија обработува 13 милиони аплицирани вакцини (2005-2011) со цел за анализа на несаканите ефекти според возраст, пол, вид на вакцина и доза. Студијата ги потврдува наодите за повеќе жени регистрирани во компјутерскиот регистар за пријавување на несакани дејства (151). Систематскиот преглед на литература кои ја анализираа имуногеноста, ефикасноста, ефективноста и безбедноста на вакцината против сезонски грип покажа дека после стратификацијата според полот, повисоките стапки на несакани дејства после имунизацијата се почести кај жените (152). Покрај тоа, многубројни автори укажуваат дека постарата возраст е асоцирана со зголемен ризик од алергиски реакции после COVID-19 вакцинација, додека да се биде машко наспроти женско е асоцирано со намален ризик (84,110,117,118,120,141,151–153).

Во прилог на согледувањата од литературата се и добиените резултати од нашето истражување каде беше направена анализа на асоцираноста на полот и возраста на пациентите и ризикот за алергиска реакција пред аплицирањето на алерголошки тестови за реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca). Врз основа на медицинската историја на пациентите, пред апликација на алерголошки тестови на двете COVID-19 вакцини вклучени во студијата, беше согледано дека ризикот од појава на било каков алергиски настан во сите категории е поголем кај жените од сите возрасти. Согласно нашите резултати, односот RR (Risk ratio) на жени vs мажи за кој било несакан настан на алергиски појави се зголемува и тоа од

1,53 односно 1,60 во најмладите возрасни групи на 4,80 за возрасната група од 50-59 години, а потоа се намалува на 0,80 кај возрасната група од 70-79 години. Разликите поврзани со возраста не беа конзистентни за алергиските настани, иако највисоките RR во односот жени/ мажи имаат тенденција да се појават во возрасната група од 40 до 69 години. Дополнително Risk ratio (RR) на жени vs мажи за неакани ефекти после администрацијата на алерголошки тестови за реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) беа повисоки во возрасната група 40-49 години.

Алергиските реакции имаат 4 пати поголема веројатност да се појават кај луѓе со алергии во минатото. Сепак, важно е да се забележи дека историјата на алергија и/или анафилакса зависи од точноста на изјавата на пациентот која може да биде субјективна. Улогата на алерголозите во откривањето на реалниот ризик за алергиска реакција на пациентите е клучна. Истовремено, не треба да биде занемарен фактот дека пациентите со историја на анафилакса, може да доживеат зголемена анксиозност пред да добијат било каков лек/ вакцина (117). Во нашата студија претходна алергиска манифестација кај пациентот со IDT (1/100) позитивен наод за алергиска реакција од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) беше анафилакса, а кај оние со позитивен наод на IDT (1/10) беше консеквентно системска, анафилакса и локална. За вакцината AZD1222 (AstraZeneca) претходните алергиски манифестации кај пациентот со позитивна наод на IDT (1/10) беше системска а кај оние со позитивен наод и на IDT (1/100) и на IDT (1/10) беа анафилакса односно локална.

## Алерголошки кожни тестови и COVID-19 вакцини

Повеќе автори ја процениле корисноста на кожните тестови (skin prick test – SPT и intradermal test – IDT) во евалуацијата на можноста за алергиска реакција на COVID-19 вакцините кај пациенти со висок ризик, како и кај пациенти кои имале алергиска реакција на претходна доза на COVID-19 вакцина (154,155). Истражени се повеќе различни пристапи, при што се направени тестови со помошни супстанции од

вакцините како што се полиетилен гликол (PEG) и полисорбат, кои претходно биле познати како агенси кои предизвикуваат алергија и анафилакса (156–158).

Во однос на предвидувањето на исходите од вакцинацијата или ревакцинацијата, наодите од литературата сугерираат за ограничена употреба на PEG и полисорбатско тестирање на кожата за лица со ризик фактор за реакции на COVID-19 вакцина или лица со претходна алергиска реакција на COVID-19 вакцина (119,155).

Авторите ја оценувале и предвидливоста на кожните тестови користејќи ги самите вакцини. Кожни тестови биле аплицирани и кај лица со висок ризик за алергиска реакција како и кај лица со хиперсензитивност на вакцина/ прва доза на COVID-19 вакцина. Следејќи ја високата преваленција на алергии кај млади односно средовечни жени оваа популациона група е и онаа која генерално доминира во примерокот на многу студии за евалуацијата на вакцините mRNA (BNT162b2, Pfizer) (84,110,117,118). Согласно со истражувањата на другите автори и резултатите во нашата студија укажаа на доминантно присуство на женскиот пол. Исто така во генереалниот примерок на нашата студија, просечната возраст на пациентите со позитивен наод на IDT за алергиските реакции од mRNA (BNT162b2, Pfizer) вакцината изнесуваше  $53 \pm 11,34$  години со мин/мак возраст од 47/70 години, а за алергиските реакции на AZD1222 (AstraZeneca) вакцината изнесуваше  $44,4 \pm 11,54$  години со мин/мак 25/ 56 години.

Во нашиот примерок на испитаници со историја на висок ризик од алергиска реакција беше утврдено дека ризикот од алергиска реакција после алерголошки тест на mRNA (BNT162b2, Pfizer) односно AZD1222 (AstraZeneca) е сигнификантно помал кај мажите vs жените за  $aRR=0,69$  [95% CI (0,61-0,73)]; сигнификантно поголем со растење на возраста за  $aRR=1,14$  [95% CI (1,11-1,28)]; и сигнификантно поголем за AZD1222 (AstraZeneca) vs mRNA (BNT162b2, Pfizer) за  $aRR=1,49$  (1,37-1,70).

Студиите кои ја проценуваат ефикасноста на кожните тестови за алергиска реакција на mRNA вакцините (вклучувајќи BNT162b и AZD1222) укажуваат на резултати со ограничена корисност за SPT (84). Кожните тестови со боцкање кои ги користат mRNA (BNT162b2, Pfizer) вакцините имаат ниска специфичност и сензитивност во предикцијата и потврдувањето на хиперсензитивноста на составните партикли (159).

Кохортна студија спроведена во САД индицира дека IDT може попрецизно да ги идентификува пациентите кои ќе имаат корист од алергиска имуноterapiја за разлика од SPT (154). Резултатите во оваа студија добиени од анализа на 371 пациент покажуваат дека IDT ја удвојува веројатноста за успешен третман без поголем ризик од терапевтски неуспех. Позитивниот IDT, после негативен SPT, е клинички релевантен и нуди супериорна чувствителност во однос на SPT за откривање на алергени клинички релевантни за дијагноза на atopична болест одговорна за одредување на алергиска имуноterapiја (154).

Одредени студии укажуваат на тоа дека мал дел од пациентите кои доживеале непосредна алергиска реакција на COVID-19 вакцините покажале чувствителност на состојките на вакцината (160). Сепак, значително помалку индивидуи кои имале непосредна алергиска реакција после првата или втора доза на mRNA (BNT162b2, Pfizer) вакцината имале негативен SPT и/или IDT тест, споредено со лицата со претходна историја на анафилакса од инјектиран лек и/ или документирана алергија на PEG и/или полисорбат (110).

Согласно резултатите од нашата студија ниту еден од пациентите тестирани со SPT со mRNA (BNT162b2, Pfizer) или AZD1222 (AstraZeneca) вакцини немаа позитивна реакција. Тестирањето за алергиските реакции од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) односно вакцината AZD1222 (AstraZeneca) укажа дека позитивен наод со IDT имаат консеквентно 2,74% vs 2,53% од пациентите. IDT (1/100) позитивна наод на еритем и папули имаа 0,68% пациенти тестирани со mRNA (BNT162b2, Pfizer) односно 2,53% пациенти тестирани со AZD1222 (AstraZeneca). Позитивен наод на еритем и папули на IDT (1/10) имаше кај 2,05% пациенти тестирани со mRNA (BNT162b2, Pfizer) односно 2,53% пациенти тестирани со AZD1222 (AstraZeneca)

Анализата на млади и средовечни мажи и жени, од кои мнозинството имале претходна историја на алергија (храна/ лекови и/или MMP вакцина) може да сугерира сигнификантна позитивната предиктивна улога при кожното тестирање на AZD1222 (AstraZeneca) вакцината, и негова важност во проценката на ризикот од алергија на вакцината пред следните дози. Значајна е и важноста на кожното тестирање со mRNA

(BNT162b2, Pfizer) вакцини кај пациенти со претходна алергиска реакција на AZD1222 (AstraZeneca) вакцината (161).

При евалуацијата на веројатноста за алергиска реакција на COVID-19 вакцина, сензибилизацијата преку IDТ како и системските реакции при кожните тестирања без оглед на сензибилизацијата и потенцијалната сериозност на почетната реакција може да бидат од прогностичка важност (110,159,160).

Утврдено беше дека историјата на анафилакса е поврзана со реакции на преосетливост после кожниот тест за провокација на COVID-19 вакцина (110,159). Ова согледување е потврдено и во нашата студија каде претходните алергиски манифестации кај пациентот со IDТ (1/100) позитивен наод за алергиска реакција од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) е анафилакса, а кај оние со позитивен наод на IDТ (1/10) е системска, анафилакса и локална.

Резултатите од ретроспективна кохортна студија спроведена во Индонезија на 232 адултни пациенти укажуваат дека пациентите со претходна алергија на лекови имаат сигнификантно поголема веројатност за позитивен наод на IDТ кожен тест за алергиска реакција од COVID-19 вакцина односно кај овие пациенти веројатноста за позитивен IDТ тест е за 9,4 пати поголема во однос на останатите пациенти (117). Ова е во согласност со наодот од нашата студија каде претходна историја на алергија на лекови имале 75% од пациентите со позитивен наод на еритем и папули на IDТ (1/100) на COVID-19 вакцина и 83,33% од пациентите со позитивен наод на еритем и папула на IDТ (1/10) на COVID-19 вакцина.

## Вкупен IgE и алерголошки кожни тестови

После првите мерење на вкупен и специфичен IgE во 1967 година, следи прифаќање на неговите вредности како наједноставен начин за идентификување на алергични состојби. Сепак покасните студии укажуваат на тоа дека вкупните нивои на IgE не можат да се сметаат за сигурен маркер за статусот на алергија иако потврдуваат дека нивоата на IgE значително повисоки од нормалниот праг, обично се поврзани со atopични нарушувања, но и со други состојби (43).

Можноста за докажување на постоењето на серумски специфичен IgE за сомнителниот лек/ вакцина при алергиска реакција овозможува избегнување на *in vivo* тестови намалувајќи ја можноста за несакани реакции. Сепак, само неколку IgE анализи и тоа со варијабилни предикативни вредности се комерцијално достапни за дијагностицирање на алергија на лекови. Постои разлика во толкувањето на овие резултати помеѓу американските и европските алерголози (43).

Групи на автори согледале дека IDR тестовите со mRNA вакцини имаат висока сензитивност. IDT, направени со цела вакцина, има поголем ефект во откривањето на алергии и анафилакса посредувани од IgE, а кожното тестирање со IDT може да допринесе во проценката за сензибилизација на овие вакцини (160). Ваквото тестирање може да помогне во евалуација и идентификување на IgE зависната анафилактична реакција (110).

Според друга група на автори, алергијата посредувана од IgE претставува само ограничен дел од имуно-посредуваните несакани реакции на лекови/ вакцини. Дури и кога клиничката слика е во согласност со непосредна реакција на лекот што укажува на вклученост на IgE, чувствителноста на тестирањето со IDR/ IDT тестовите и серумските специфични IgE тестови остануваат ниски за многу групи лекови (43). Позитивната и негативната предикативна вредност на кожното тестирање со лекови или одредувањето на специфичниот IgE варира, во зависност од секој специфичен лек/ вакцина. Варијациите се во зависност од критериумите за селекција на пациентите кои треба да се тестираат (веројатност за алергиска реакција) и од времето поминато од последната

реакција и тестирањето, бидејќи чувствителноста на второто прогресивно се намалува со текот на времето (43,162,163).

Во нашето истражување направена беше споредба на пациентите со/без позитивен Intradermal Test – IDT (1/100; 1/10) со еритем/ папули за реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) во однос на нивото на вкупен IgE IU/ML. Утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на вкупен IgE IU/ML кај испитаниците со позитивен Intradermal Test – IDT (1/100; 1/10) со еритем/ папули за вакцините mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) за консеквентно  $Z=-2,811$ ;  $p=0,0049$  vs  $Z=-3,093$ ;  $p=0,0019$ . Утврдена беше и сигнификантна позитивна слаба корелација на вкупен IgE IU/ML и вкупен број на алергени ( $R_{(235)}=0,259$ ;  $p=0,00005$ ), позитивен IDR 1/100 ( $R_{(235)}=0,184$ ;  $p=0,0046$ ), и позитивен IDR 1/10 ( $R_{(235)}=0,202$ ;  $p=0,0018$ ). Утврдена беше и несигнификантна позитивна корелација на вкупен IgE IU/ML со женскиот пол, и со Група 2 - хиперсензитивност на вакцина/ прва доза на вакцина против COVID-19.

За алергиската болест посредувана од IgE тип I, кожните тестови се сметаат за пристап од прва линија за утврдување на присуство на алерген-специфични IgE антитела на површината на мастоцитите во кожата на сензибилизиран пациент. Тестирањето на кожата е едноставен и генерално безбеден метод. Комплементарни или алтернативни дијагностички алатки се *in vitro* детекцијата на серумскиот IgE со употреба на високо прочистени алергени или рекомбинанти. Тестирањето на серумскиот IgE не претставува никаков ризик за пациентот и претставува постапка од избор ако пациентот има нестабилна или неконтролирана медицинска состојба, висок ризик од анафилакса, зема основни лекови кои може да делуваат на тестирањето, има состојба на кожата што ја ограничува достапната кожа за тестирање или е многу млад. Развојот на скрининг тестови со повеќе алергени што идентификуваат повеќе специфични IgE со мал волумен на крв го прави ова тестирање попривлекно за многу мали деца. Сепак, панелите за алергии на храна треба да се адаптираат и подобрат за да бидат економични и поспецифични (43).

Од сите можни тешки алергиски реакции нотирани во извештајот на MMWR околу 49% се неанафилактички што укажува дека вистинската инциденца на алергиски реакции после вакцинацијата веројатно е помала од објавената (115). Масовното пандемиско вакцинирање ширум светот и кратката временска рамка на имплементација оневозможува целосен преглед на сите пријавени симптоми на алергија. Иако се потребни дополнителни проспективни студии за понатамошно испитување на факторите на ризик за потврдени алергиски реакции после COVID-19 вакцина, сепак и самопријавените симптоми на алергија може да обезбедат критични информации за истражувачите и научниците. Студиите кои се објавени во оваа област сугерираат дека дури и кај лицата со непосредни и потенцијално алергиски реакции после првата доза на COVID-19 вакцина, може да има безбедна администрација на втората доза (123). Слично на согледувањата на другите автори, и во нашата студија само неколку лица не го завршија целосниот режим на вакцинација, што покажува дека не сите реакции на хиперсензитивност на првата доза на вакцина се навистина алергични манифестации или дека може да се појават преку механизми кои не се посредувани од IgE (136).

## 8. ЗАКЛУЧОЦИ

Истражувањето под назив “Проценка на алергиски реакции со Skin Prick Test и Intradermal Test од вакцините против Covid 19 кај пациенти со висок ризик за хиперсензитивност и неговата важност за протоколот за вакцинација“ опфати 235 испитаници со клиничко согледување за потреба од алерголошки тест за вакцина против COVID-19. Согласно направените анализи и добиените резултати од истражувањето беа донесени следните заклучоци:

1. Пациентите со хиперсензитивност на вакцина/ прва доза на COVID-19 вакцина беа сигнификантно помлади споредено со пациентите со висок ризик за алергиска реакција;
2. Несигнификантно поголема застапеност на пациентите од женски во однос на оние од машки пол беше утврдена за најголемиот дел од испитуваните алергени. Мажите беа несигнификантно повеќе застапени за алергија на лекови, а сигнификантно повеќе застапени за Hymenoptera venom allergy (HVA);
3. Пациентите од групата со хиперсензитивност на вакцина/ прва доза COVID-19 вакцина имаа алергија на сигнификантно поголем број на алергени споредено со пациентите со висок ризик за алергиска реакција;
4. Пред апликација на алерголошки тестови на двете вакцини за COVID-19 вклучени во студијата, беше согледано дека ризикот од појава на било каков алергиски настан во сите категории е поголем кај жените од сите возрасти. Разликите поврзани со возраста не беа конзистентни за алергиските настани, иако највисоките ризици во односот жени/ мажи имаат тенденција да се појават во возрасната група од 40 до 69 години;
5. Алергиската реакција после алерголошки тест на COVID 19 вакцина беше сигнификантно поголема кај женскиот пол;

6. Утврдено беше дека 75% од испитаниците со позитивен наод на еритем и папули на IDT (1/100) и 83,33% од оние со позитивен наод на еритем и папула на IDT (1/10) на COVID-19 вакцина имале историја на алергија на лекови;
7. Утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на IgE IU/ML кај испитаниците со позитивен споредено со оние со негативен IDT (1/100; 1/10) за вакцините mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca);
8. Утврдена беше сигнификантна позитивна слаба корелација на вкупениот IgE IU/ML и вкупниот број на алергени, позитивниот IDR 1/100, и позитивниот IDR 1/10. Истовремено, вкупениот IgE IU/ML несигнификантно позитивно корелираше со женскиот пол како и со хиперсензитивност на вакцина/ прва доза COVID-19 вакцина;
9. Наодите за ефектот на SPT и IDT тестирањето во предвидувањето на алергиските реакции од COVID-19 вакцина и тоа mRNA (BNT162b2, Pfizer) или адено вирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) сè уште се многу ограничени и потребни се дополнителни истражувања. Здравствените работници мора да бидат свесни за оваа реалност и соодветно да ги советуваат пациентите.
10. Имунизацијата на населението односно подигнувањето на колективниот имунитет против заразните заболувања останува главната алатка за спречување на морбидитетот, морталитетот и појавата на потенцијалните епидемии/ пандемии.

## 9. РЕФЕРЕНЦИ

1. Edwards A. History of Allergy. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors. Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2009 [cited 2025 Dec 28]. p. 3–19. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-4-431-98349-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-4-431-98349-1_1)
2. Platts-Mills TAE. The Allergy Epidemics: 1870–2010. J Allergy Clin Immunol. 2015 July;136(1):3–13.
3. Boden SR, Burks AW. Anaphylaxis: a history with emphasis on food allergy. Immunol Rev. 2011 July;242(1):247–57.
4. Platts-Mills TAE, Heymann PW, Commins S, Woodfolk JA. The discovery of IgE 50 years on. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2016 Mar;116(3):179–82.
5. Cohen S, Dworetzky M, Frick OL. The Allergy Archives: Pioneers and Milestones. J Allergy Clin Immunol. 2003 Jan 1;111(1):205–10.
6. Johansson SGO. The discovery of IgE. J Allergy Clin Immunol. 2016 June 1;137(6):1671–3.
7. Dougherty JM, Alsayouri K, Sadowski A. Allergy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545237/>
8. Merck Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2025 Dec 28]. Overview of Allergic and Atopic Disorders - Immunology; Allergic Disorders. Available from: <https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/allergic-autoimmune-and-other-hypersensitivity-disorders/overview-of-allergic-and-atopic-disorders>
9. Sarah COS, Ashari NSM, Sarah COS, Ashari NSM. Exploration of Allergic Rhinitis: Epidemiology, Predisposing Factors, Clinical Manifestations, Laboratory Characteristics, and Emerging Pathogenic Mechanisms. Cureus [Internet]. 2024 Oct 14 [cited 2025 Dec 28];16(10). Available from: <https://cureus.com/articles/289374-exploration-of-allergic-rhinitis-epidemiology-predisposing-factors-clinical-manifestations-laboratory-characteristics-and-emerging-pathogenic-mechanisms>
10. Blomme K, Tomassen P, Lapeere H, Huvenne W, Bonny M, Acke F, et al. Prevalence of Allergic Sensitization versus Allergic Rhinitis Symptoms in an Unselected Population. Int Arch Allergy Immunol. 2012 Sept 25;160(2):200–7.
11. Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. J Allergy Clin Immunol. 2014 Aug 1;134(2):350–9.
12. Chad Z. Allergies in children. Paediatr Child Health. 2001 Oct;6(8):555–66.
13. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. The Lancet. 2014 May 3;383(9928):1581–92.

14. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrländer C, et al. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):701–9.
15. World Health Organization. White Book on Allergy 2011-2012 Executive Summary. By Prof. Ruby Pawankar, MD, PhD, Prof. Giorgio Walker Canonica, MD, Prof. Stephen T. Holgate, BSc, MD, DSc, FMed Sci and Prof. Richard F. Lockey, MD.
16. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004 Nov 1;24(5):758–64.
17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(s86):8–160.
18. (71) Prevalence of childhood asthma and allergies in Serbia and Montenegro [Internet]. [cited 2026 Jan 19]. Available from: [https://www.academia.edu/78913019/Prevalence\\_of\\_childhood\\_asthma\\_and\\_allergies\\_in\\_Serbia\\_and\\_Montenegro](https://www.academia.edu/78913019/Prevalence_of_childhood_asthma_and_allergies_in_Serbia_and_Montenegro)
19. Karadzinska-Bislimovska J, Minov J, Kendrovski V, Milkovska S, Stoleski S, Mijakoski D. Prevalence of the Respiratory Allergies among Adult Population in the City of Skopje in Relation to Climatic Change and Change in Pollen Micro Flora. *J Environ Prot*. 2012 Oct 31;3(10):1364–72.
20. Holgate ST, Price D. Improving outcomes for asthma patients with allergic rhinitis: the MetaForum conferences. *BMC Pulm Med*. 2006 Nov 30;6(Suppl 1):S1.
21. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017\*. *Br J Dermatol*. 2021 Feb 1;184(2):304–9.
22. Zablotsky B, Black LI, Akinbami LJ. Diagnosed Allergic Conditions in Children Aged 0–17 Years: United States, 2021 [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 19]. Available from: <https://stacks.cdc.gov>
23. Sato S. Recent Insights into the Epidemiology and Management of Anaphylaxis. *Balk Med J* [Internet]. [cited 2026 Jan 19];42(5). Available from: <http://balkanmedicaljournal.org/abstract.php?lang=en&id=2750>
24. Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb 23;4(2):13–37.
25. Vethachalam S, Persaud Y. Contact Urticaria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549890/>
26. Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538489/>
27. Gauvreau GM, El-Gammal AI, O’Byrne PM. Allergen-induced airway responses. *Eur Respir J*. 2015 Aug 31;46(3):819–31.

28. McLendon K, Sternard BT. Anaphylaxis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482124/>
29. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Arch Dis Child*. 2019 Jan;104(1):83–90.
30. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, Di Cara G, Marcucci F, Esposito S, et al. The skin prick test. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(1 Suppl. 1):19–24.
31. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):18–24.
32. Allergy Skin Tests: Use and Interpretation [Internet]. [cited 2025 Dec 28]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/monograph/abs/pii/B9780323042895100104>
33. Larrabee YC, Reisacher W. Intradermal testing after negative skin prick testing for patients with high suspicion of allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6):547–50.
34. Burkemper NM. Contact Dermatitis, Patch Testing, and Allergen Avoidance. *Mo Med*. 2015;112(4):296–300.
35. Seine AJ, Baird EA, Chan L, Davis A, Greig D, Judd LE, et al. A baseline patch test series for New Zealand. *Australas J Dermatol*. 2021;62(4):489–95.
36. Li JT. Allergy Testing. *Am Fam Physician*. 2002 Aug 15;66(4):621–5.
37. Hamilton RG, Williams PB. Human IgE antibody serology: A primer for the practicing North American allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 July 1;126(1):33–8.
38. Association of Asthma with Serum IgE Levels and Skin-Test Reactivity to Allergens | New England Journal of Medicine [Internet]. [cited 2025 Dec 28]. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198902023200502?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198902023200502?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
39. Chin A, Balasubramanyam S, Davis CM. Very Elevated IgE, Atopy, and Severe Infection: A Genomics-Based Diagnostic Approach to a Spectrum of Diseases. *Case Rep Immunol*. 2021 Sept 24;2021:2767012.
40. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1998 May 28;338(22):1592–600.
41. Food allergy: A practice parameter update—2014 - *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. [cited 2025 Dec 28]. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)00672-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)00672-1/fulltext)
42. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854–63.
43. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020 Feb 25;13(2):100080.

44. CDC. Vaccines & Immunizations. 2024 [cited 2026 Jan 19]. How Vaccines are Developed and Approved for Use. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/how-developed-approved.html>
45. Vaccine Development, Testing, and Regulation [Internet]. [cited 2026 Jan 19]. Available from: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/how-are-vaccines-made/vaccine-development-testing-and-regulation>
46. Kalinke U, Barouch DH, Rizzi R, Lagkadinou E, Türeci Ö, Pather S, et al. Clinical development and approval of COVID-19 vaccines. *Expert Rev Vaccines*. :1–11.
47. Tsai MH, Chiu CY, Tsai MH, Chiu CY. Allergic Reactions to Vaccines in Children: From Constituents to Specific Vaccines. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Feb 18 [cited 2025 Dec 28];11(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/2/620>
48. Prevalence of Anti-Gelatin IgE Antibodies in People With Anaphylaxis After Measles-Mumps-Rubella Vaccine in the United States | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2025 Dec 28]. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/110/6/e71/64518/Prevalence-of-Anti-Gelatin-IgE-Antibodies-in?redirectedFrom=fulltext>
49. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 Apr 1;91(4):867–72.
50. Aquino MR, Bingemann TA, Nanda A, Maples KM. Delayed allergic skin reactions to vaccines. *Allergy Asthma Proc*. 2022 Jan 1;43(1):20–9.
51. Wu PC, Lin WC, Wang CW, Chung WH, Chen CB. Cutaneous adverse reactions associated with COVID-19 vaccines: Current evidence and potential immune mechanisms. *Clin Immunol*. 2024 June 1;263:110220.
52. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed Localized Hypersensitivity Reactions to the Moderna COVID-19 Vaccine. *JAMA Dermatol*. 2021 June;157(6):1–6.
53. Saavedra Torres JS, Annamaraju P. Type III Hypersensitivity Reaction. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Dec 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559122/>
54. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):463–72.
55. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar 1;137(3):868–78.
56. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sept;5(5):1169–78.
57. Jimenez-Garcia R, Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, Zamorano-Leon JJ, Cuadrado-Corrales N, de Miguel-Diez J, et al. Hospitalizations for Food-Induced Anaphylaxis Between 2016 and 2021: Population-Based Epidemiologic Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2024 Aug 27;10:e57340.

58. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar 1;137(3):868–78.
59. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Dec 28];9. Available from: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(19\)30185-1/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(19)30185-1/fulltext)
60. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30;383(27):2603–15.
61. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
62. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 May 1;21(5):637–46.
63. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Sept 22;385(13):1172–83.
64. Boufidou F, Hatziantoniou S, Theodoridou K, Maltezou HC, Vasileiou K, Anastassopoulou C, et al. Anaphylactic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Updated Assessment Based on Pharmacovigilance Data. *Vaccines*. 2023 Mar 8;11(3):613.
65. Warren CM, Snow TT, Lee AS, Shah MM, Heider A, Blomkalns A, et al. Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. *JAMA Netw Open*. 2021 Sept 17;4(9):e2125524.
66. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021 Feb 1;14(2):100517.
67. Luxi N, Giovanazzi A, Arcolaci A, Bonadonna P, Crivellaro MA, Cutroneo PM, et al. Allergic Reactions to COVID-19 Vaccines: Risk Factors, Frequency, Mechanisms and Management. *BioDrugs*. 2022 July 1;36(4):443–58.
68. Deconstructing the sex bias in allergy and autoimmunity: From sex hormones and beyond. In: *Advances in Immunology* [Internet]. Academic Press; 2019 [cited 2026 Jan 19]. p. 35–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/bookseries/abs/pii/S0065277619300136>
69. Boufidou F, Hatziantoniou S, Theodoridou K, Maltezou HC, Vasileiou K, Anastassopoulou C, et al. Anaphylactic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Updated Assessment Based on Pharmacovigilance Data. *Vaccines*. 2023 Mar 8;11(3):613.
70. Kozma GT, Mészáros T, Berényi P, Facskó R, Patkó Z, Oláh CZs, et al. Role of anti-polyethylene glycol (PEG) antibodies in the allergic reactions to PEG-containing Covid-19 vaccines: Evidence

for immunogenicity of PEG. Vaccine [Internet]. 2023 June 5 [cited 2026 Jan 19]; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10239905/>

71. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, Gurugama P, Ewan PW. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy*. 2021 June;51(6):861–3.
72. Klimek L, Novak N, Cabanillas B, Jutel M, Bousquet J, Akdis CA. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: Possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy*. 2021;76(11):3307–13.
73. Nilsson L, Csuth Á, Storsaeter J, Garvey LH, Jenmalm MC. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug;21(4):401–9.
74. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergol Int*. 2021 July;70(3):313–8.
75. Li J, Weir C, Fulton R, Fernando SL, Li J, Weir C, et al. Skin Testing and Basophil Activation Testing Is Useful for Assessing Immediate Reactions to Polyethylene Glycol-Containing Vaccines. *Vaccines* [Internet]. 2023 Jan 23 [cited 2026 Jan 19];11(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/2/252>
76. Khalid MB, Frischmeyer-Guerrerio PA. The conundrum of COVID-19 mRNA vaccine–induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2022 Dec 13;2(1):1–13.
77. Li J, Weir C, Fulton R, Fernando SL, Li J, Weir C, et al. Skin Testing and Basophil Activation Testing Is Useful for Assessing Immediate Reactions to Polyethylene Glycol-Containing Vaccines. *Vaccines* [Internet]. 2023 Jan 23 [cited 2026 Jan 19];11(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/2/252>
78. ÜNSAL H, ŞEKEREL BE, ŞAHİNER ÜM. Allergic reactions against Covid-19 vaccines. *Turk J Med Sci*. 2021 Oct 21;51(5):2233–42.
79. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Sept;9(9):3308–3320.e3.
80. AIOtaibi I, Almuhi F, Ton-Leclerc S, Fein M, Tsoukas C, Garvey LH, et al. Anaphylaxis induced by mRNA COVID-19 vaccines: follow-up and booster dose after previous desensitization. *Front Allergy*. 2023 May 3;4:1056619.
81. Jagers J, Wolfson AR. mRNA COVID-19 Vaccine Anaphylaxis: Epidemiology, Risk Factors, and Evaluation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(3):195–200.
82. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet Lond Engl*. 2022 Apr 16;399(10334):1513–36.
83. CDCMMWR. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cited 2026 Jan 19];70. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>

84. Shavit R, Maoz-Segal R, Iancovici-Kidon M, Offengenden I, Haj Yahia S, Machnes Maayan D, et al. Prevalence of Allergic Reactions After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination Among Adults With High Allergy Risk. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 31;4(8):e2122255.
85. Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA*. 2021 Apr 20;325(15):1562–5.
86. Berry K, Barry A, McKay D, Willocks L, Sutherland RK. COVID-19 vaccination in patients at higher risk of anaphylaxis: A safe and pragmatic approach. *Clin Infect Pract*. 2026 Jan 1;29:100525.
87. Živanović D, Jovin VM, Javorac J, Ilić M, Zelić P. Commentary: registered adverse events following COVID-19 immunization in Serbia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Oct;25(20):6408–10.
88. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed Localized Hypersensitivity Reactions to the Moderna COVID-19 Vaccine: A Case Series. *JAMA Dermatol*. 2021 June 1;157(6):716–20.
89. Blumenthal KG, Ahola C, Anvari S, Samarakoon U, Freeman EE. Delayed large local reactions to Moderna COVID-19 vaccine: A follow-up report after booster vaccination. *JAAD Int*. 2022 Apr 8;8:3–6.
90. Pool V, Mege L, Abou-Ali A. Arthus Reaction as an Adverse Event Following Tdap Vaccination. *Vaccines*. 2020 July 14;8(3):385.
91. Committee I of M (US) VS, Stratton KR, Howe CJ, Richard B, Johnston J. Hepatitis B Vaccines. In: *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Causality* [Internet]. National Academies Press (US); 1994 [cited 2026 Jan 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236297/>
92. Cohen SR, Prussick L, Kahn JS, Gao DX, Radfar A, Rosmarin D. Leukocytoclastic vasculitis flare following the COVID-19 vaccine. *Int J Dermatol*. 2021 Aug;60(8):1032–3.
93. Fritzen M, Funchal GDG, Luiz MO, Durigon GS. Leukocytoclastic vasculitis after exposure to COVID-19 vaccine. *An Bras Dermatol*. 2022 Jan 1;97(1):118–21.
94. Ball-Burack MR, Kosowsky JM. A Case of Leukocytoclastic Vasculitis Following SARS-COV-2 Vaccination. *J Emerg Med*. 2022 Aug;63(2):e62–5.
95. Altun E, Kuzucular E. Leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccination. *Dermatol Ther*. 2022;35(3):e15279.
96. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2026 Jan 19];9. Available from: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(19\)30185-1/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(19)30185-1/fulltext)
97. Markovic-Denic L, Popadic D, Jovanovic T, Bonaci-Nikolic B, Samardzic J, Tomic Spiric V, et al. Developing COVID-19 vaccine recommendations during the pandemic: The experience of Serbia's Expert Committee on Immunization. *Front Public Health* [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2026 Jan 19];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.1056670/full>

98. Rangelova V, Raycheva R, Sariyan S, Kevorkyan A. Reporting adverse events of COVID-19 vaccines: The case of Bulgaria. PLOS ONE. 2022 June 10;17(6):e0269727.
99. Ramadani N, Hoxha-Gashi S, Gexha-Bunjaku D, Kalaveshi A, Jakupi X, Humolli I, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Kosovo-Wide Population-Based Seroepidemiological Study. Influenza Other Respir Viruses. 2024 Sept 3;18(9):e70004.
100. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr 1;9(4):1423–37.
101. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. Allergy. 2021;76(6):1629–39.
102. Barbaud A, Garvey LH, Arcolaci A, Brockow K, Mori F, Mayorga C, et al. Allergies and COVID-19 vaccines: An ENDA/EAACI Position paper. Allergy. 2022;77(8):2292–312.
103. Protocol of safe vaccination against COVID-19 in patients with high risk of allergic reactions - Romantowski - 2022 - Clinical and Translational Allergy - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Jan 26]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clt2.12152>
104. Stehlin F, Mahdi-Aljedani R, Canton L, Monzambani-Banderet V, Miauton A, Girard C, et al. Intradermal Testing With COVID-19 mRNA Vaccines Predicts Tolerance. Front Allergy [Internet]. 2022 May 31 [cited 2026 Jan 19];3. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/allergy/articles/10.3389/falgy.2022.818049/full>
105. Puxkandl V, Bangerl T, Hanfstingl K, Guenova E, Hoetzenecker W, Altrichter S. Second-dose COVID-19 vaccines are well tolerated in patients with allergic reactions to the first dose - a single center experience. World Allergy Organ J. 2022 June;15(6):100654.
106. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Sept 1;9(9):3308-3320.e3.
107. Pitlick MM, Sitek AN, D’Netto ME, Dages KN, Chiarella SE, Gonzalez-Estrada A, et al. Utility and futility of skin testing to address concerns surrounding messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine reactions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 Feb 1;128(2):153–60.
108. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Sept 1;9(9):3308-3320.e3.
109. Chu DK, Abrams EM, Golden DBK, Blumenthal KG, Wolfson AR, Stone CA Jr, et al. Risk of Second Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2022 Apr 1;182(4):376–85.
110. Stehlin F, Mahdi-Aljedani R, Canton L, Monzambani-Banderet V, Miauton A, Girard C, et al. Intradermal Testing With COVID-19 mRNA Vaccines Predicts Tolerance. Front Allergy [Internet]. 2022 May 31 [cited 2026 Jan 19];3. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/allergy/articles/10.3389/falgy.2022.818049/full>

111. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Sept 1;22(9):1293–302.
112. omkSuperAdmin. Dr. Fetije Fetaj dhe Dr. Faik Hoti - Vaksinimi kundër Covid- 19 në Kosovë: Nga një fillim i vonë në storie suksesi [Internet]. Oda e Mjekëve të Kosovës. 2022 [cited 2026 Jan 26]. Available from: <https://omk-rks.org/dr-fetije-fetaj-dhe-dr-faik-hoti-vaksinimi-kunder-covid-19-ne-kosove-nga-nje-fillim-i-vone-ne-storie-suksesi/>
113. Rashiti-Bytyçi A, White Johansson E, Kaçaniku-Gunga P, Danis K, Schoeps A, Dörre A, et al. Estimation of COVID-19 vaccine effectiveness against infections and severe outcomes using routine surveillance data in Kosovo, July—September 2021. *PLOS ONE*. 2024 July 24;19(7):e0305629.
114. Moghimi SM. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID-19 Vaccines. *Mol Ther*. 2021 Mar 3;29(3):898–900.
115. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):780–1.
116. News ABC. ABC News. [cited 2026 Jan 24]. Serious COVID-19 vaccine reactions are rare, says new CDC report. Available from: <https://abcnews.go.com/Health/covid-19-vaccine-reactions-rare-cdc-report/story?id=76006029>
117. Koesnoe S, Maria S, Widhani A, Hasibuan AS, Karjadi TH, Khoirunnisa D, et al. COVID-19 vaccine provocation test outcome in high-risk allergic patients: A retrospective study from a tertiary hospital in Indonesia. *World Allergy Organ J*. 2023 Jan;16(1):100734.
118. Kohli-Pamnani A, Zapata K, Gibson T, Kwittken PL. Coronavirus disease 2019 vaccine hypersensitivity evaluated with vaccine and excipient allergy skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jan 1;128(1):97–8.
119. Is there value in coronavirus disease 2019 vaccine and vaccine excipient skin testing or split dosing? - *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. [cited 2026 Jan 26]. Available from: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(22\)01713-6/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(22)01713-6/fulltext)
120. World health statistics 2025: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240110496>
121. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
122. N. I. o. P. H. i. Kosovo, “Epidemiological analysis of COVID 19 situation in Kosovo,” in “Epidemiological analysis of COVID 19 situation in Kosovo September 2021,” National Institute of Public Health in Kosovo, Kosovo.
123. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TAE, Workman L, Sordillo JE, Gillman MW, et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sept 1;134(3):753–5.

124. D. Square. "Electronic immunization registries in low- and middle-income countries." USAID. <https://digitalsquare.org/resourcesrepository/eirlandscape> (accessed 8 August, 2023).
125. COVID-19 and other adult vaccines can drive global disease prevention - The Lancet [Internet]. [cited 2026 Jan 26]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02084-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02084-0/fulltext)
126. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci.* 2020;45(1):82.
127. Yaamika H, Muralidas D, Elumalai K. Review of adverse events associated with COVID-19 vaccines, highlighting their frequencies and reported cases. *J Taibah Univ Med Sci.* 2023 Sept 5;18(6):1646–61.
128. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007 Aug 1;25(31):5675–84.
129. CDC. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. Updated January 6, 2021. Accessed January 17.
130. WHO. COVID-19 vaccination, World data [Internet]. 2024. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines?n=o>.
131. Anderegg N, Althaus CL, Colin S, Hauser A, Laube A, Mäusezahl M, et al. Assessing real-world vaccine effectiveness against severe forms of SARS-CoV-2 infection: an observational study from routine surveillance data in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2022 Apr 19;152(1516):w30163–w30163.
132. Urquidi C, Sepúlveda-Peñaloza A, Valenzuela MT, Ponce A, Menares V, Cortes CP, et al. Vaccine effectiveness in reducing COVID-19-related hospitalization after a risk-age-based mass vaccination program in a Chilean municipality: A comparison of observational study designs. *Vaccine.* 2024 July 11;42(18):3851–6.
133. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2015 Aug 26;33(36):4398–405.
134. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Apr 9;19(5):305–6.
135. Chung EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014 Jan 1;3(1):50–7.
136. Li L, Robinson LB, Patel R, Landman AB, Fu X, Shenoy ES, et al. Association of Self-reported High-Risk Allergy History With Allergy Symptoms After COVID-19 Vaccination. *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 26;4(10):e2131034.
137. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials | Global Health | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cited 2026 Jan 24]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769612>

138. Fiorillo G, Pancetti S, Cortese A, Toso F, Manara S, Costanzo A, et al. Leukocytoclastic vasculitis (cutaneous small-vessel vasculitis) after COVID-19 vaccination. *J Autoimmun.* 2022 Feb 1;127:102783.
139. Ho JQ, Sepand MR, Bigdelou B, Shekarian T, Esfandyarpour R, Chauhan P, et al. The immune response to COVID-19: Does sex matter? *Immunology.* 2022;166(4):429–43.
140. Ciarambino T, Barbagelata E, Corbi G, Ambrosino I, Politi C, Lavallo F, et al. Gender differences in vaccine therapy: where are we in COVID-19 pandemic? *Monaldi Arch Chest Dis [Internet].* 2021 Apr 8 [cited 2026 Jan 24];91(4). Available from: <https://www.monaldi-archives.org/macd/article/view/1669>
141. Green MS, Peer V, Magid A, Hagani N, Anis E, Nitzan D. Gender Differences in Adverse Events Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Vaccines [Internet].* 2022 Feb 3 [cited 2026 Jan 24];10(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/2/233>
142. gianni. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines [Internet]. *European Review.* 2021 [cited 2026 Jan 24]. Available from: <https://www.europeanreview.org/article/24877>
143. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2338–51.
144. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2008;63(11):1418–27.
145. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax.* 2012 July 1;67(7):625–31.
146. Courchesne M, Manrique G, Bernier L, Moussa L, Cresson J, Gutzeit A, et al. Gender Differences in Pharmacokinetics: A Perspective on Contrast Agents. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2024 Jan 12;7(1):8–17.
147. Guan K, Li LS, Yin J. Use of sIgE/T-IgE in Predicting Systemic Reactions: Retrospective Analysis of 54 Honeybee Venom Allergy Cases in North China. *Chin Med J (Engl).* 2016 Sept 5;129(17):2091–5.
148. Esposito D, Titievsky L, Beachler DC, Hawes JCL, Isturiz R, Scott DA, et al. Incidence of outcomes relevant to vaccine safety monitoring in a US commercially-insured population. *Vaccine.* 2018 Dec 18;36(52):8084–93.
149. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021 Aug 10;144(6):471–84.
150. Clothier HJ, Lawrie J, Lewis G, Russell M, Crawford NW, Buttery JP. SAEFVIC: Surveillance of adverse events following immunisation (AEFI) in Victoria, Australia, 2018. *Commun Dis Intell [Internet].* 2020 June 15 [cited 2026 Jan 24];44. Available from: <https://ojs.cdi.cdc.gov.au/index.php/cdi/article/view/203>
151. Alguacil-Ramos AM, Muelas-Tirado J, Garrigues-Pelufo TM, Portero-Alonso A, Diez-Domingo J, Pastor-Villalba E, et al. Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) for 7 years using a computerised vaccination system. *Public Health.* 2016 June 1;135:66–74.

152. Tadount F, Doyon-Plourde P, Rafferty E, MacDonald S, Sadarangani M, Quach C. Is there a difference in the immune response, efficacy, effectiveness and safety of seasonal influenza vaccine in males and females? – A systematic review. *Vaccine*. 2020 Jan 16;38(3):444–59.
153. Harris T, Nair J, Fediurek J, Deeks SL. Assessment of sex-specific differences in adverse events following immunization reporting in Ontario, 2012–15. *Vaccine*. 2017 May 2;35(19):2600–4.
154. Imameldin A, Ibrahim Y, Ibrahim T, Mobayed H. Hypopigmentation following intradermal allergy skin testing performed as part of mRNA COVID-19 vaccine allergy evaluation. *Qatar Med J*. 2022 June 20;2022(2-First allergy conference in Qatar):9.
155. Hurst DS, McDaniel AB. Clinical Relevance and Advantages of Intradermal Test Results in 371 Patients with Allergic Rhinitis, Asthma and/or Otitis Media with Effusion. *Cells* [Internet]. 2021 Nov 18 [cited 2026 Jan 24];10(11). Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/11/3224>
156. Polyethylene glycol severe allergy and SARS-CoV-2 vaccines: usefulness of testing with PEG 1500 extract – *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. [cited 2026 Jan 26]. Available from: <https://www.eurannallergyimm.com/polyethylene-glycol-severe-allergy-and-sars-cov-2-vaccines-usefulness-of-testing-with-peg-1500-extract/>
157. Greenhawt M, Shaker M, Golden DBK. PEG/Polysorbate Skin Testing Has No Utility in the Assessment of Suspected Allergic Reactions to SARS-CoV-2 Vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Sept 1;9(9):3321–2.
158. Stone BD. PEG skin testing for COVID-19 vaccine allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr 1;9(4):1765.
159. Gulas E, Bant A, Kruszewski J, Betiuk B, Niedozytko M, Chciałowski A. The usability of testing skin reaction applying skin prick tests with Comirnaty (Pfizer, USA) vaccine in detecting the risk of developing post-vaccination immediate hypersensitivity response (anaphylaxis) after administration of this vaccine. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2023;40(5):655–60.
160. Shavit R, Maoz-Segal R, Offengenden I, Yahia SH, Maayan DM, Lifshitz Y, et al. Assessment of Immediate Allergic Reactions After Immunization With the Pfizer BNT162b2 Vaccine Using Intradermal Skin Testing With the COVID-19 Vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Oct 1;10(10):2677–84.
161. Vu MT, Nguyen AQ, Nguyen BD, Duong HT, Van Nguyen Q, Nguyen HH, et al. Utility of skin testing in assessment of post-AZD1222 vaccine (AstraZeneca) allergic reactions: case series in Vietnam. *Asia Pac Allergy*. 2021 Oct;11(4):e40.
162. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64(2):183–93.
163. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–12.

## АНЕКС 1

## Прашалник за алергиски реакции на COVID-19 вакцини

Прашалник за алергиска реакција на COVID-19 вакцини

Број: \_\_\_\_\_

Име \_\_\_\_\_ Презиме \_\_\_\_\_ Датум на раѓање \_\_\_\_\_

Град \_\_\_\_\_ професија \_\_\_\_\_

Податоци за алергии на пациентот:

- Прашина/ полен \_\_\_\_\_
- Храна \_\_\_\_\_
- Лекови \_\_\_\_\_
- Пчела \_\_\_\_\_
- Претходни вакцини \_\_\_\_\_
- Состојки на вакцини \_\_\_\_\_
- Непознато

Податоци за клиничка манифестација на алерергии

- Локална \_\_\_\_\_
- Системска \_\_\_\_\_
- Анафилакса \_\_\_\_\_

Коморбидитети

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

Податоци за тестирање на COVID – 19 вакцина

Pfizer	Astra Zeneka	еритема	папули
Prick (1/1)			
IDR (1/100)			
IDR (1/10)			

Коментар :

<input type="checkbox"/> Не припаѓа на ризичната група, може да биде вакциниран и следен 30 минути
<input type="checkbox"/> Припаѓа на високоризична група. Потребна е промена на вакцината, а провокација треба да биде дадена согласно протоколот
<input type="checkbox"/> Не треба да биде вакциниран

Препорачана вакцина за пациентот е:

- Pfizer
- Astra-Zeneka

Датум: \_\_\_\_\_

Лекар: \_\_\_\_\_

## АНЕКС 2

### Алгоритам за менаџирање на пациенти

Алгоритамот за менаџирање со пациент со можна алергиска реакција на првата доза вакцина вклучува:

- Дали симптомите биле пријавени во рок од 4 часа по првата доза?

**НЕ** → доцна уртикарија/ ангиоедем → дајте ја вакцината и почекајте 1 час / **ДА**

- Дали симптомите се поврзани со стресни реакции, на пример: тахикардија, карпопедални спазми итн?

**ДА** → управувајте со стресната ситуација / **НЕ**

- Дали постојат системски симптоми поврзани со анафилакса?

**ДА** → тестирање / алтернативни вакцини / **НЕ**

- Дали симптомите се локализирани само на местото на апликација?

**ДА** → апликација на вакцина / **НЕ** → тестирање/ алтернативни вакцини

#### Коментар:

- Пациентот нема анафилакса и може да се вакцинира и да остане во болница 1 час
- Пациентот може да се вакцинира, но со алтернативна вакцина
- Пациентот не може да се вакцинира