

Primjena cjepiva u prevenciji bolesti COVID-19

Tešić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:154981>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Dora Tešić

Primjena cjepiva u prevenciji bolesti COVID-19

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pri Centru za primjenjenu farmaciju na kolegiju Ljekarnička skrb, pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo, na stručnom vodstvu, neizmjernoj pomoći, neprocjenjivim savjetima u pravim trenucima i ohrabrujućim riječima tijekom izrade ovog diplomskog rada. Želim joj se zahvaliti što nesebično i sa velikom ljubavlju dijeli sva svoja znanja studentima.

Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci dok sam koračala ovim izazovnim poglavljem mog životnog puta. Posebno hvala mojoj mami i mojoj baki, na ljubavi, razumijevanju, nemjerljivoj podršci i savjetima koje su mi udjelile tijekom svih godina studija. Hvala vam na prenešenoj volji i želji za učenjem, što ste me uvijek bodrile i vjerovale da će se moj trud isplatiti.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima te kolegama, na smijehu i radosti studentskih dana. Uz vas je sve bilo tisuću puta lakše.

Najveće hvala mojem Vinku, vjernome suputniku na ovome putovanju. Hvala ti na beskrajnoj ljubavi, svakom zagrljaju i ohrabrenju. Bez tebe, svi bi moji uspjesi bili nemogući.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. KRUNA KOJU NITKO NE ŽELI	1
1.1.1. Građa viriona i ulazak u stanice domaćina	2
1.1.2. Kako se COVID-19 širi među ljudima?	4
1.1.3. Klinička slika	4
1.2. CJEPIVO KAO SREDSTVO INDIVIDUALNE I MASOVNE ZAŠTITE	5
1.2.1. Tehnologije izrade COVID-19 cjepiva	6
1.2.2. Prije mRNA cjepiva	7
1.2.3. Osnovni pojmovi genetike cjepiva, uloga mRNA kao cjepiva i tehnologija izrade	8
1.2.4. Početak imunosnog odgovora i stvaranje imunodne memorije	13
1.2.5. Cjepiva temeljena na virusnom vektoru	15
2. OBRAZLOŽENJE TEME	17
3. MATERIJALI I METODE	18
4. REZULTATI I RASPRAVA	19
4.1. Zašto su cjepiva protiv bolesti COVID-19 potrebna i kada se odobravaju?	19
4.1.1. Vrsta i količina podataka potrebna da bi se odobrilo sigurno i djelotvorno cjepivo	22
4.1.2. Ubrzani postupak odobravanja	24
4.1.3. Uvjetno odobrenje za stavljanje u promet	25
4.1.4. Život cjepiva na tržištu i praćenje njegove sigurnosti	25
4.2. BioNTech/Pfizer COVID-19 cjepivo Comirnaty	26
4.2.1. Početak, lokacije proizvodnih pogona, količina proizvedenih doza	26
4.2.2. Vrsta, sastav i posebnosti	27
4.2.3. Učinkovitost	28
4.3. Cjepivo COVID-19 Vaccine Moderna	28
4.3.1. Početak, lokacije proizvodnih pogona, količina proizvedenih doza	28

4.3.2. Vrsta, sastav i posebnosti.....	29
4.3.3. Učinkovitost.....	30
4.4. Usporedba dostupnih mRNA cjepiva.....	30
4.5. Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	32
4.5.1. Početak, lokacije proizvodnih pogona, količina proizvedenih doza	32
4.5.2. Vrsta, sastav i posebnosti.....	32
4.5.3. Učinkovitost.....	34
4.6. COVID-19 Vaccine Janssen	34
4.6.1. Početak, lokacije proizvodnih pogona, količina proizvedenih doza	34
4.6.2. Vrsta, sastav i posebnosti.....	35
4.6.3. Učinkovitost.....	37
4.7. Usporedba dostupnih vektorskih virusnih cjepiva	37
4.8. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi cjepiva protiv bolesti COVID-19	39
4.9. Sigurnosni profil.....	40
4.10. Cijepljenje specifičnih populacija	42
4.11. Odgovori na često postavljana pitanja pacijenata	45
5. ZAKLJUČAK	50
6. LITERATURA	51
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	57
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD.....	

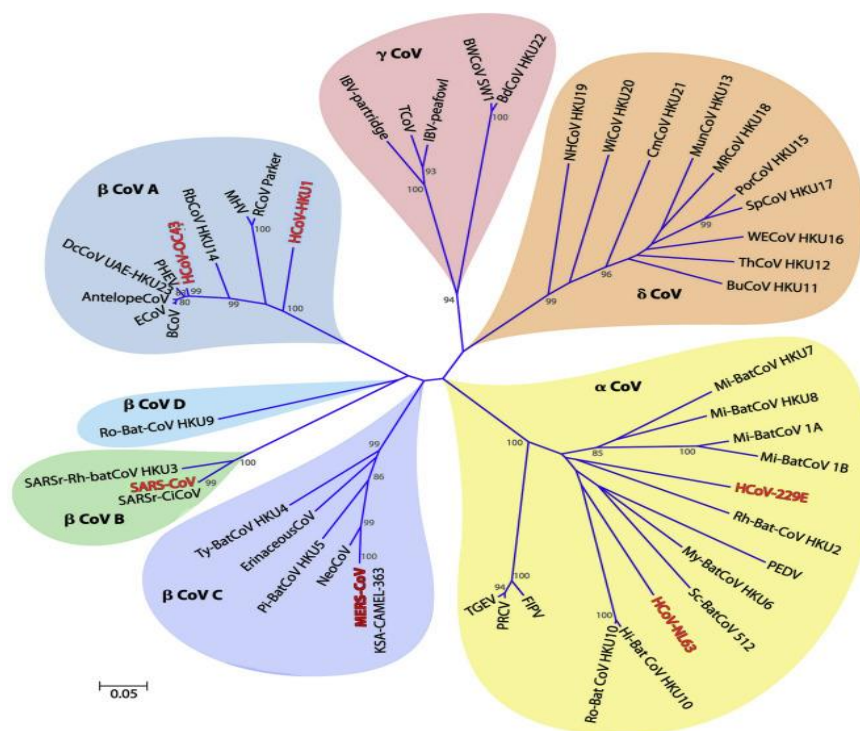
1. UVOD

1.1. KRUNA KOJU NITKO NE ŽELI

SARS-Cov-2, virus koji uzrokuje COVID-19, ostavio je goleme posljedice na ljudsko zdravlje diljem svijeta. Pogodivši do sada 170 702 662 ljudi, uzrokujući teška oboljenja i povezane dugotrajne zdravstvene posljedice dotaknuo je i uzurpirao svaku sferu života ljudskog roda. Sa sobom je donio smrt nezapamćenih razmjera, posebice među starijom i najranjivijom populacijom. Narušio je i slomio zdravstvene sustave, njegove ustanove i radnike. Proglašena pandemija koja je zahvatila 220 država i teritorija utjecala je na putovanja, svjetsku trgovinu i obrazovanje te ostavila neizbrisiv trag na fizičkom i psihičkom zdravlju ljudi (Vince, 2020).

Koronavirusi predstavljaju veliku skupinu virusa čija je pojava uobičajena među brojnim životinjama i ljudima. Pod elektronskim mikroskopom ovi virusi imaju oblik krune, zbog čega su nazvani prema latinskoj riječi za krunu – *corona*. Kod ljudi uzrokuju respiratorna i gastrointestinalna oboljenja, dok kod životinja izazivaju infekciju gastrointestinalnog trakta. Prije 2003. godine koronavirusi se nisu smatrali smrtonosnima. Tipični simptomi infekcije koronavirusima uključuju kašalj, curenje nosa, bolno grlo, glavobolju i povišenu tjelesnu temperaturu koji mogu trajati nekoliko dana. Ipak, kod imunokompromitiranih pacijenata ovi virusi mogu uzrokovati infekcije donjih dišnih puteva poput bronhitisa ili pneumonije. Godine 2003. svijet je zatekla prva pandemija 21. stoljeća – teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), SARS-CoV. Ovaj virus, potekao iz Guangdonga u Kini, od kojeg je oboljelo 8000 ljudi, uzeo je 774 života. Devet godina kasnije, novi soj koronavirusa evoluirao je na području Saudijske Arabije te uzrokovao Bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*, MERS-Cov). Zabilježeno je oko 2500 oboljelih te 861 smrtni slučaj što je ukazalo na zastrašujuću stopu smrtnosti od 34,4%. Smatra se da ovi virusi koji su uzrokovali pandemije, uključujući COVID-19, izvorno potječu od šišmiša. SARS-CoV, MERS-Cov i SARS-CoV-2 pripadaju betakoronavirusima od kojih su prva dva pripadnici B i C loze dok je potonji dio B loze. Filogenetski odnosi koronavirusa prikazani su na slici 1. Šišmiši su domaćini brojnim koronavirusima, a transmisija na ljude odvija se putem domaćina posrednika. Tako je pandemija SARS-CoV započela direktnim kontaktom sa cibet mačkom, a transmisija MERS-CoV na čovjeka odvila se posredstvom dromedarske deve. COVID-19, odnosno njegov uzročnik SARS-CoV-2, transmisijom sa šišmiša na animalnog domaćina posrednika

Wuhanske tržnice u Kini dospio je do ljudske vrste i tako bacio na koljena zdravstvene sustave diljem svijeta (Alangareh i sur.,2020).



Slika 1. Filogenetski odnosi članova podporodice *Coronavirinae*

(Izvor: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/coronaviridae>)

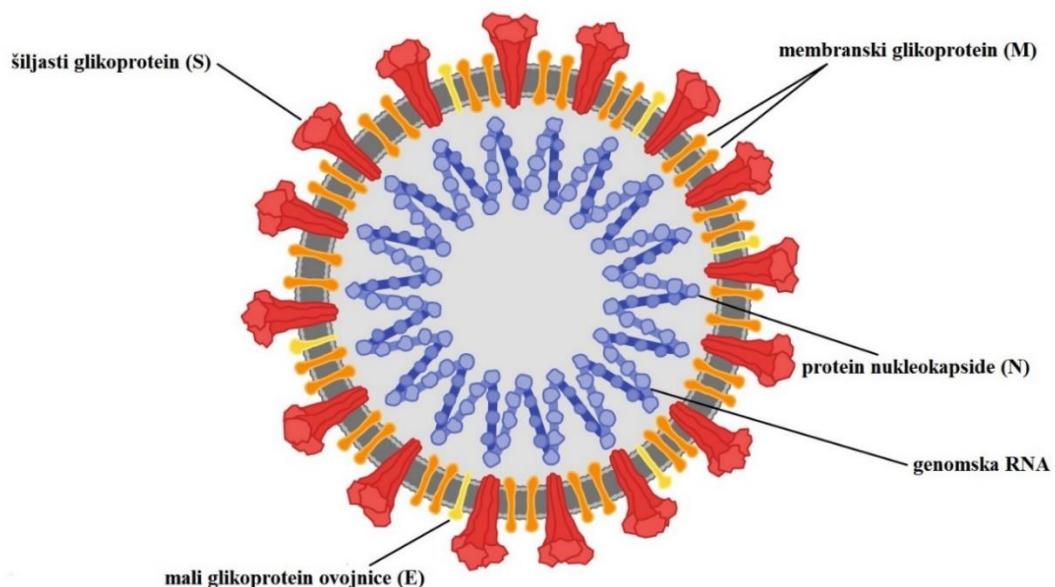
1.1.1. Građa viriona i ulazak u stanice domaćina

Virioni SARS-CoV-2 obavijeni su lipidnim dvoslojem, polumjera oko 60-125 nm te u svojoj unutrašnjosti sadrže jednolančanu RNA pozitivnog navoja. Vanjsku površinu oblažu karakteristični šiljasti proteini pritom tvoreći strukture nalik kruni (Alangareh i sur., 2020).

SARS-CoV-2 sadrži 4 glavna strukturna proteina: šiljasti – spike (S) glikoprotein, mali glikoprotein omotnice – envelope (E), membranski (M) protein i nukleokapsidni (N) protein (Alangareh i sur., 2020). S glikoprotein je transmembranski protein koji sudjeluje u receptorskom prepoznavanju te fuziji membrana stanice domaćina i virusa. Ovaj šiljasti protein formira homotrimere koji strše na površini lipidne ovojnice virusa. Ostvarivanjem interakcije s ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim 2) receptorom započinje kaskada događaja koji dovode do fuzije viriona i stanične membrane stanica domaćina. Ovi receptori visoko su eksprimirani na stanicama donjih dišnih puteva, gornjeg dijela jednjaka, apsorivnim enterocitima ileuma i kolona, stanicama miokarda, proksimalnim stanicama tubula bubrega te stanicama mokraćnog mjehura. Upravo zbog široke rasporstranjenosti ACE2 receptora

zaraženi pacijenti ne boluju samo od respiratornih problema, poput pneumonije, već mogu iskusiti probleme u radu srca, bubrega i gastrointestinalnog trakta. Stanice domaćina cijepaju S glikoprotein na dvije podjedinice – S1 i S2. S1 podjedinica zaslužna je za prepoznavanje receptora te doseg virusne infekcije, a S2 podjedinica posreduje fuziji viriona i stanice domaćina (Vince, 2020). Nukleokapsidni ili N protein lokaliziran je u području endoplazmatskog retikuluma i Golgijevog aparata te se strukturno veže za genom virusa – njegovu jednolančanu RNA. Protein je uključen u procese vezane uz virusni genom – životni i replikacijski ciklus virusa te odgovor stanica domaćina na infekciju. Snažna fosforilacija N proteina ukazuje na povećanje afiniteta prema virusnoj RNA. Membranski glikoprotein (M) odgovoran je za strukturni izgled čestice viriona te ima značajnu ulogu u formiranju oblika njegove ovojnice. Ima sposobnost vezanja na ostale strukturne proteine pa će vezanjem na N protein osigurati stabilnost kompleksa nukleokapside i RNA molekule. Glikoprotein omotnice (E) sudjeluje u sazrijevanju i formiranju novih viriona (Alangareh i sur., 2020). Još jedan protein virusne ovojnice, hemaglutinin esteraza (HE), enzimski kida receptore mamce za sijalinsku kiselinu na površini već inficiranih stanica ili virusnih potomaka i time sprječava potencijalni gubitak infektivnosti samog virusa (Zeng i sur., 2008). Građa viriona prikazana je na slici 2.

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2)



© Encyclopædia Britannica, Inc.

Slika 2. Građa SARS-CoV-2 viriona

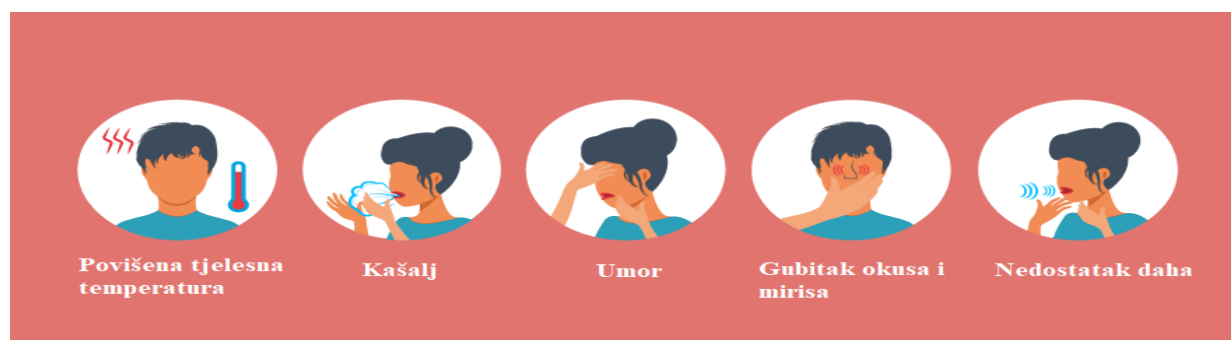
(Izvor: prilagođeno s <https://www.britannica.com/science/coronavirus-virus-group>)

1.1.2. Kako se COVID-19 širi među ljudima?

Virus se širi kapljичnim putem, u bliskom kontaktu sa zaraženom osobom, iz nosa i usta zaraženog u obliku kapljica i čestica aerosola pri kašljanju, kihanju, razgovoru, pjevanju ili teškom disanju. Dodirivanjem aerosolom kontaminiranih površina uz izostanak odgovarajuće higijene ruku te naknadnim dodirivanjem usta, nosa i očiju također može doći do zaraze. Transmisija aerosolom moguća je u zatvorenim prostorima, napučenima te neadekvatno prozračenima, gdje će zaražena osoba provesti dulji period vremena s drugim ljudima – primjerice restorani, noćni klubovi, učionice i fitness centri. Laboratorijski podaci ukazuju da su zaražene osobe najzaraznije neposredno prije pojave simptoma, dva dana prije nego razviju simptome, i na samom početku bolesti (www.hzjz.hr).

1.1.3. Klinička slika

Ovisno o težini infekcije, razlikujemo tri oblika COVID-19 bolesti: blagi, teški i kritični. Najčešći simptomi infekcije (prikazani na slici 3) su kašalj, povišena tjelesna temperatura, nedostatak daha, mialgija, umor te gubitak okusa i mirisa. Povraćanje i proljev javlja se u 5–10% oboljelih. Teži oblik s pneumonijom razvija se u 10–15% oboljelih, dok 5% bolesnika budu kritično bolesni i zahtijevaju liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja. Kod teškog oblika pacijent razvija dispneju, dolazi do pada zasićenosti krvi kisikom ($\leq 93\%$), povećanja respiratorne frekvencije ($\geq 30/\text{min}$), smanjeni omjer parcijalnog tlaka arterijskog kisika i frakcije kisika pri udahu (< 300) te plućnih infiltrata. Teška pneumonija, akutni respiratorni sindrom, septički šok, metabolička acidoza i disfunkcije u koagulaciji nastaju u iznimno teškim odnosno kritičnim oblicima ove infekcije. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji smrtna stopa oboljelih od SARS-CoV-2 virusa iznosi 3,4% dok pak sezonska gripa odnese manje od 1% oboljelih života (Wang i sur., 2020).

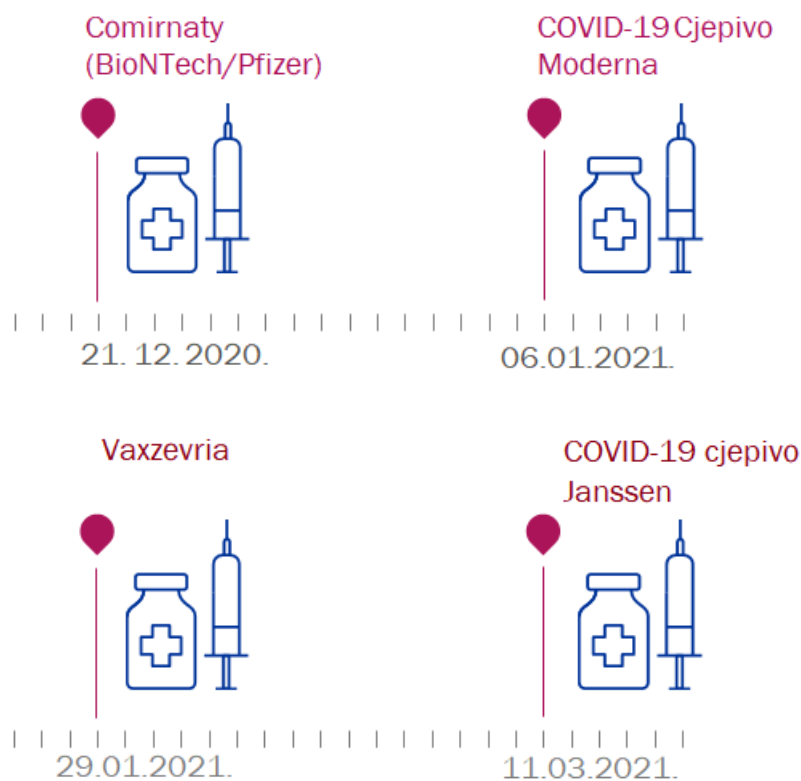


Slika 3. Najčešći simptomi COVID-19 bolesti

(Izvor: prilagođeno s <https://www.sharp.com/health-news/the-top-5-symptoms-of-covid-19.cfm>)

1.2. CJEPIVO KAO SREDSTVO INDIVIDUALNE I MASOVNE ZAŠTITE

Infektivne bolesti predstavljaju značajan svjetski zdravstveni problem te je otkriće i uvođenje preventivnog cijepljenja postalo najvažnije oružje u borbi protiv njih. Ljudska moderna povijest obilježena je pojavom različitih zaraznih bolesti. U sedamnaestom stoljeću trećina europskog stanovništva umrla je od kuge koju je prenijela bakterija *Yersinia pestis*. Sljedeće stoljeće i pojava malih boginja odnose otprilike četrdeset milijuna života, a do svog iskorijenjenja ubile su 300 milijuna ljudi. Do devetnaestog stoljeća tuberkuloza je usmrtila svaku sedmu osobu od svih ljudi koji su do tada živjeli na Zemlji. Dvadeseto stoljeće obilježila je pandemija španjolske gripe, koja je zarazila trećinu svjetskog stanovništva i ubila pedeset milijuna ljudi. Kraj istog stoljeća označen je epidemijom AIDS-a, uzrokovane HIV-om, koji je dosad zarazio sedamdeset i pet milijuna, a usmrtio više od trideset milijuna oboljelih (www.lubrizolcdmo.com). Proglašenjem pandemije SARS-CoV-2, 07.03.2020., od strane Svjetske zdravstvene organizacije javio se jasan globalni konsenzus da će cjepivo protiv ovog virusa značiti najučinkovitiji pristup njegovom suzbijanju. Kako za COVID-19 još uvijek nije pronađen specifičan lijek unatoč brojnim pokušajima liječenja do sada poznatim lijekovima i njihovim kombinacijama, za lakše oblike bolesti djelotvornima su se pokazale uobičajene mjere protiv viroze koje uključuju mirovanje, simptomatsko liječenje povišene tjelesne temperature i bolova te obilata opskrba tekućinom i hranjivim namirnicama. Teži oblici pak zahtijevaju hospitalizaciju, intenzivno liječenje, snažnu protuupalnu terapiju te strojnu potporu disanju. Stoga je cjepivo – kao sredstvo individualne i masovne zaštite od obolijevanja i daljnjeg eksplozivnog širenja COVID-19 – bilo dočekano kao slamka spasa za ljudske živote, za premorene zdravstvene službe i nadasve za posrnule ekonomije većine država u svijetu. Dosadašnji istraživački napor i globalna koordinacija rezultirali su brzim razvojem cjepiva kandidata i započinjanjem kliničkih ispitivanja na ljudima (Blakney i sur., 2020). Istraživanje, razvoj te proizvodnja uključivale su konvencionalne tehnologije cjepiva kao što su virusni vektori i adjuvansi, ali znanost svjedoči renesansi na polju RNA tehnologije cjepiva (www.bug.hr). Trenutno postoji 320 kandidata za cjepivo, dok ih je 97 uključeno u klinička ispitivanja (www.vac-lshtm.shinyapps.io). Europska agencija za lijekove odobrila je upotrebu 4 cjepiva za zemlje članice Europske Unije, a to su kronološki (na slici 4): Comirnaty (BioNTech/Pfizer), COVID-19 Moderna cjepivo, Vaxzevria i COVID-19 Janssen cjepivo (www.ema.europa.eu).



Slika 4. Kronološki tijek odobrenih COVID-19 cjepiva u Europskoj uniji

(Izvor, preuzeto i prilagođeno sa: Skvrce NM. Indikacije, kontraindikacije i mjere opreza. Webinar „Vrhunski hrvatski stručnjaci o cijepljenju protiv COVID-19“, Zagreb, 2021.)

1.2.1. Tehnologije izrade COVID-19 cjepiva

Osnovna zamisao cijepljenja jest potaknuti imunosni odgovor na upoznavanje s određenim patogenom i pritom stvoriti trajnu obranu od istog. Znanstvenici pristupaju različitim tehnologijama proizvodnje sigurnih te učinkovitih cjepiva. COVID-19 cjepiva koja su dosegla kasnije faze kliničkih ispitivanja i pokazala se učinkovitijima koriste četiri različita pristupa: korištenjem virusnog vektora, RNA molekula, cjelovitih virusnih čestica ili proteinskih podjedinica SARS-CoV-2 virusa. Od 320 dosadašnjih cjepiva kandidata 38 njih koristi RNA tehnologiju, 27 temelji se na DNA tehnologiji, 40 je ne-replicirajućih vektorskih virusnih cjepiva, vektor replicirajućih je 24 kandidata. Živi atenuirani virus čini 3 cjepiva, a inaktivirani virus nalazi se u 24 cjepiva (www.vac-lshtm.shinyapps.io).

1.2.2. Prije mRNA cjepiva

Do otkrića mRNA cjepiva osnovni princip cijepljenja bio je potaknuti stečeni imunوسي odgovor ljudskog organizma. Imunosnom sustavu prezentiran je određeni patogen kako bi pri sljedećem susretu s istim imunosni sustav imao spremne mehanizme obrane, čime bi se spriječila pojava same bolesti. Važno je da pri prvom susretu sa samim patogenom i u procesu učenja imunosnog sustava ne dođe do razvoja infekcije uzročnika protiv kojeg se želi uspješno izboriti. U dosadašnjim cjepivima to se postiglo ubrizgavanjem oslabljenog (atenuiranog) uzročnika ili umrtvljenog virusa bez sposobnosti proliferacije, uz dodatak odgovarajućih adjuvansa koji dodatno potiču imunوسي odgovor. Primjeri cijepljenja živim atenuiranim virusa su BCG cjepivo i cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i crljenka. Inaktivirana antigen cjepiva ili mrtva cjepiva su ona protiv hripavca, dječje paralize, hepatitisa A i krpeljnog meningitisa. Cjepiva koja sadrže antigenske podjedinice uzročnika – proteinske ili ugljikohidratne strukture koji se nalaze na samoj površini uzročnika, su cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* tipa B, pneumokoka i hepatitisa B te sezonsko cjepivo protiv gripe. Toksoide, odnosno oslabljene toksine uzročnika, pronalazimo u cjepivu protiv tetanusa i difterije (www.recipe-cpsa.com). Jasan prikaz različitih vrsta cjepiva s primjerima prikazan je u tablici 1. Proizvodnja i upotreba ovih cjepiva podrazumijeva korištenje milijarde umrtvljenih ili razgrađenih virusa koji osim točne informacije potrebne za učenje našeg imunosnog sustava sadrže brojne suvišne informacije, koje naš imunوسي sustav ne opskrbljuju znanjem ni iskustvom. Novo mRNA cjepivo obavlja isti zadatak – podučava naš imunوسي sustav, ali na iznimno precizan i moćan način (www.bug.hr).

Tablica 1. Vrste cjepiva s primjerima

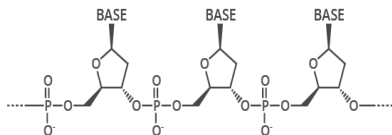
Živa atenuirana cjepiva	Inaktivirana antigen cjepiva	Antigenske podjedinice uzročnika	Toksoidi (inaktivirani toksini)
Tuberkuloza	Hripavac	Gripa	Tetanus
Ospice	Dječja paraliza	Hepatitis B	Difterija
Zaušnjaci	Krpeljni meningitis	<i>Haemophilus influenzae</i> tip B	

1.2.3. Osnovni pojmovi genetike cjepiva, uloga mRNA kao cjepiva i tehnologija izrade

Geni su građeni od dvostruke DNA uzvojnice. Deoksiribonukleinska kiselina je dvolančana spiralna molekula sastavljena od osnovnih gradivnih jedinica – nukleotida. Svaki se nukleotid sastoji od triju komponenti: šećera (deoksiriboza), fosfata te jedne purinske (adenin i gvanin) ili pirimidinske baze (citozin i timin). Niz šećera deoksiriboze međusobno povezanih fosfodieterskim mostovima čine nepromjenjivu okosnicu nukleinske kiseline. Baze na dvama lancima nukleinske kiseline tvore specifične parove baza čime nastaje specifična spiralna struktura molekule DNA, baze strše izvan okosnice molekule tvoreći strukturu nalik prečkama na drvenim ljestvama. Kemijska struktura i građa DNA uzvojnice prikazane su na slici 5. Redoslijed baza duž lanca nukleinske kiseline nosi jedinstvenu genetičku informaciju koja se potom prenosi s jedne na drugu generaciju. Genetička informacija stanicama daje preciznu uputu za sintezu proteina koji su važni u staničnom preživljavanju i svrhovitom funkcioniranju čitavog organizma (Berg i sur., 2013).

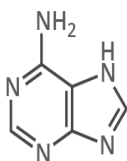
THE CHEMICAL STRUCTURE OF DNA

THE SUGAR PHOSPHATE 'BACKBONE'

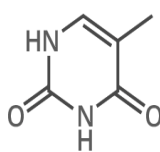


DNA is a polymer made up of units called nucleotides. The nucleotides are made of three different components: a sugar group, a phosphate group, and a base. There are four different bases: adenine, thymine, guanine and cytosine.

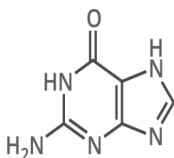
A ADENINE



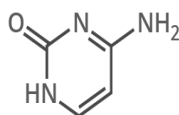
T THYMINE



G GUANINE

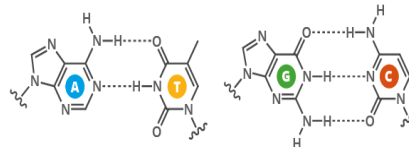


C CYTOSINE



WHAT HOLDS DNA STRANDS TOGETHER?

DNA strands are held together by hydrogen bonds between bases on adjacent strands. Adenine (A) always pairs with thymine (T), while guanine (G) always pairs with cytosine (C). Adenine pairs with uracil (U) in RNA.



FROM DNA TO PROTEINS

The bases on a single strand of DNA act as a code. The letters form three letter codons, which code for amino acids - the building blocks of proteins.



An enzyme, RNA polymerase, transcribes DNA into mRNA (messenger ribonucleic acid). It splits apart the two strands that form the double helix, then reads a strand and copies the sequence of nucleotides. The only difference between the RNA and the original DNA is that in the place of thymine (T), another base with a similar structure is used: uracil (U).

DNA SEQUENCE	T	T	C	C	T	G	A	A	C	C	C	G	T	T	A
mRNA SEQUENCE	U	U	C	C	U	G	A	A	C	C	C	G	U	U	A
AMINO ACID	Phenylalanine	Leucine	Asparagine	Proline	Leucine										

In multicellular organisms, the mRNA carries genetic code out of the cell nucleus, to the cytoplasm. Here, protein synthesis takes place. 'Translation' is the process of turning the mRNA's 'code' into proteins. Molecules called ribosomes carry out this process, building up proteins from the amino acids coded for.



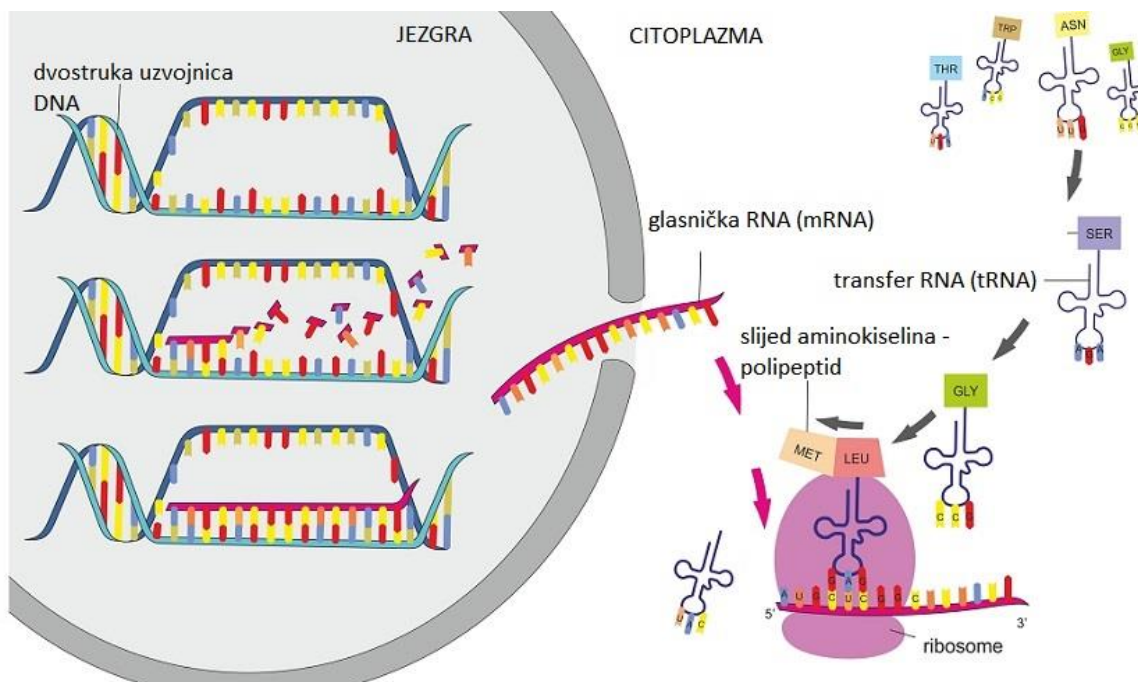
© Andy Brunning/Compound Interest 2018 - www.compoundchem.com | Twitter: @compoundchem | FB: www.facebook.com/compoundchem
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.



Slika 5. Infografika – građa dvostruke DNA uzvojnice

(Izvor: <https://www.compoundchem.com/2015/03/24/dna/>)

Informacija pohranjena u DNA postaje korisnom kada se očituje u sintezi RNA i proteina. Najprije nastaje RNA – kopija gena koja nosi uputu za sintezu proteina. Ta glasnička RNA ili mRNA (engl. messenger) prenosi kodirane upute pohranjene unutar dvostruke uzvojnice DNA do stanične tvornice proteina – ribosoma. Ribosomi čitaju kod zapisan u mRNA i prema toj uputi proizvode proteine neophodne za preživljavanje svih stanica. Prema informaciji o redoslijedu i vrsti aminokiselina koje će graditi budući protein ribosom povezuje aminokiseline nošene tRNA (transportna RNA) molekulama. Svaka tRNA prenosi jednu aminokiselinu, svojim antikodonom prepoznaje kodon u mRNA, predaje svoju aminokiselinu ribosomu koji ih potom lijepi tvoreći polipeptidni lanac – protein. Nakon odgovarajućih posttranslacijskih modifikacija konačni produkt je, točno smotan i potpuno funkcionalan protein (Berg i sur., 2013).

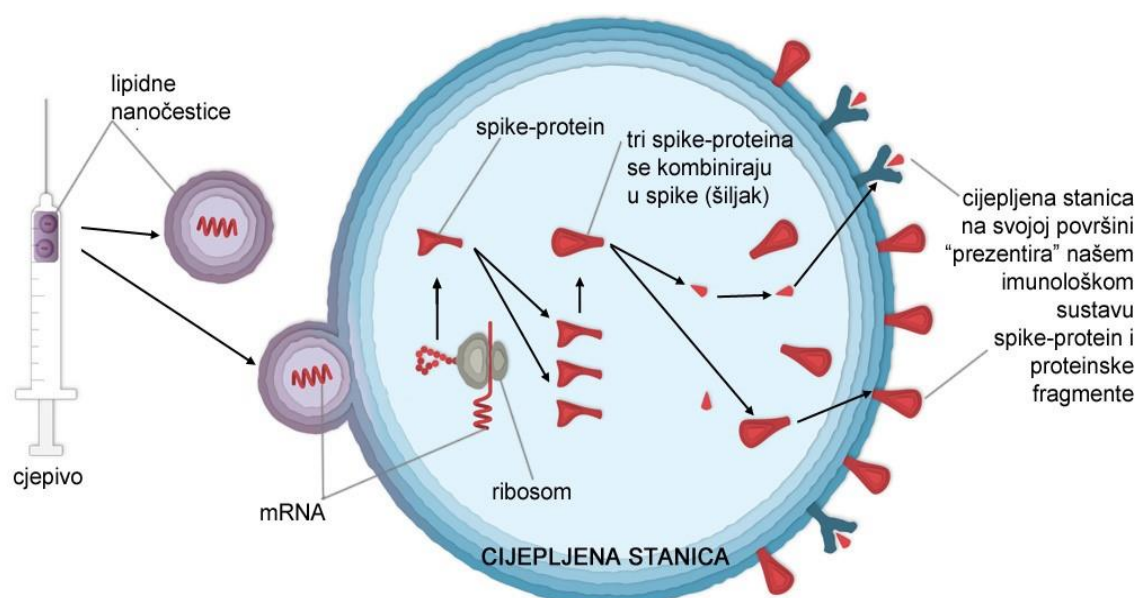


Slika 6. Sinteza proteina

(Izvor, preuzeto i prilagođeno s: <https://biologydictionary.net/protein-synthesis/>)

Zamisao korištenja mRNA kao cjepiva ili lijeka zapravo je prilično jednostavna: u stanicu je moguće unijeti laboratorijski proizvedenu mRNA koja donosi preciznu uputu stanici pacijenta za proizvodnjom proteina koji mogu spriječiti, liječiti ili izliječiti bolest. Dakle, mRNA koja se nalazi u cjepivu ne sadrži dijelove virusa već dugačku molekulu RNA koja u sebi nosi jednu, jasnu i preciznu uputu za sintezu virusnog spike-proteina s vanjske ovojnice SARS-Cov-2 virusa. Ljudske stanice pri kontaktu s virusom prepoznaju spike-protein na njegovoj površini, svojim ACE2 receptorima. Ovo receptorsko prepoznavanje prethodi ulasku virusne stanice u stanicu domaćina i početku infekcije. Spike-protein izabran je za okosnicu cjepiva jer predstavlja ključni dio virusa kojeg ljudski organizam prepoznaje te započinje imunostnu reakciju i obranu protiv SARS-Cov-2. Važno je bilo zaštititi nestabilnu mRNA od razgradnje pri ulasku u ljudski organizam te osigurati njen ulazak u stanice domaćina. Stoga je osmišljeno pakiranje ove molekule u lipidni omotač. Lipidna naočestica (engl. lipid nanoparticle, LNP), nastala umatanjem mRNA u lipidnu ovojnicu, predstavlja svojevrsnu propusnicu mRNA u stanice cijepljenog pojedinca. Stanice čitajući kodiranu uputu s mRNA započinju proizvodnju čistog šiljastog proteina u količinama dovoljnim da ih imunostni sustav prepozna i aktivira se. Ovime su potaknuti lažni, ali stimulativni signali da su stanice domaćina napadnute. Imunostni sustav se susreće i upoznaje s infektivnim agensom te će pri sljedećem susretu s istim imati

spreman odgovor i u potpunosti uništiti virus, bez razvoja bolesti. Cjepivo mRNA ne može utjecati ili reagirati s ljudskom molekulom DNA – ugraditi se i time uzrokovati izmjenu ljudskog genetskog materijala. DNA je smještena u jezgri stanice gdje mRNA bez svoje lipidne ovojnice, koju gubi pri ulasku u samu stanicu, ne može ući. Stanica domaćina će utilizirati informaciju koju je donijela mRNA odmah po njenom dolasku i započeti proizvodnju proteina. Vrijeme poluživota glasničke RNA je svega 5 minuta nakon čega se nepovratno enzimski uništi. Nastali spike-protein SARS-Cov-2 ne može izazvati bolest, već podučava i priprema ljudski imunostni sustav za prepoznavanje i uništenje patogena pri sljedećem susretu (www.irishtimes.com).

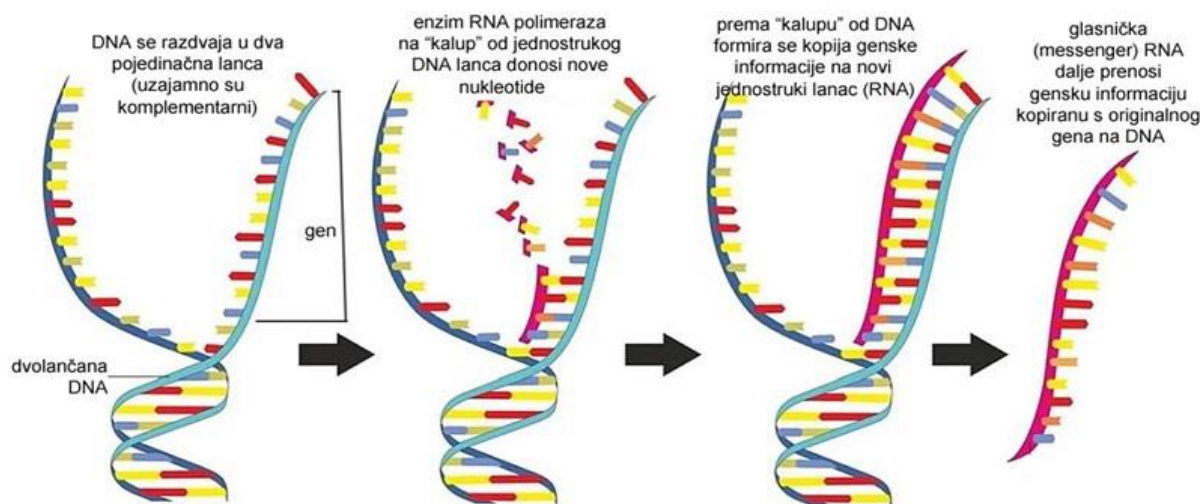


Slika 7. Lipidne nanočestice i produkcija šiljastih proteina

(Izvor: <https://www.bug.hr/znanost/mehanizmi-djelovanja-kemijski-sastav-i-reverzni-inzenjering-biontech-pfizer-18186>)

Proizvodnja mRNA cjepiva prije svega obuhvaća izolaciju te pročišćavanje virusne RNA. Genetska informacija SARS-Cov-2 zapisana je u linearnoj, jednolančanoj, pozitivnoj uzvojnici RNA. Djelovanjem enzima reverzne transkriptaze virusna RNA se prevodi u DNA iz koje se zatim odabire i izrezuje pomoću restrikcijskih enzima gen od interesa – već spomenuti gen koji kodira sintezu virusnog spike-proteina. Željeni fragment se ugrađuje u vektorsku DNA koja se ubacuje u stanicu domaćina gdje se umnožava stvarajući mnogobrojne kopije traženog gena. Kao stanica domaćin se koristi bakterija *Escherichia coli* u koju se unose vektori sa željenim

genima čijom ekspresijom nastaju velike količine proteinskih produkata. Ovim načinom umnoži se veliki broj istog gena, dvolančane DNA koji se djelovanjem RNA polimeraze ponovno konvertira u jednolančanu mRNA s uputom za proizvodnju spike-proteina (Prahlađ i sur., 2021).



Slika 8. Konverzija dvolančane DNA u jednolančanu glasničku RNA

(Izvor: : <https://www.bug.hr/znanost/mehanizmi-djelovanja-kemijski-sastav-i-reverzni-inzenjering-biontech-pfizer-18186>)

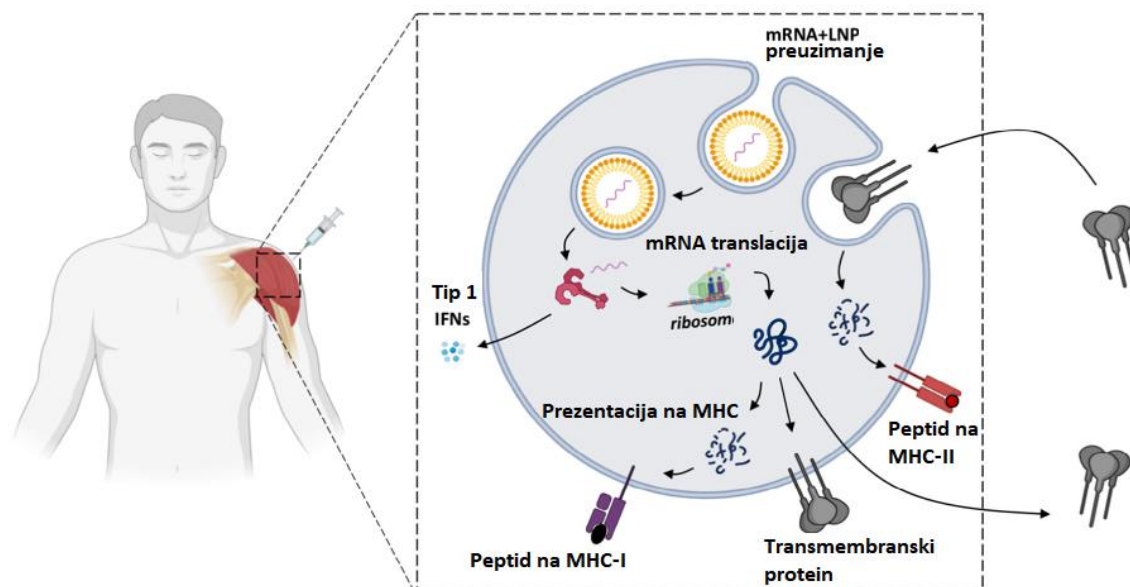
Nakon izolacije jednolančane RNA SARS-Cov-2 genetičari su sastavili jedinstveni kod sastavljen od 4284 nukleotidnih parova koji nosi striktno preciznu uputu za proizvodnju spike-proteina. Korištenjem printera za gene *BioXp*TM 3250 digitalni zapis 4284 znaka transformira se u stvarne DNA molekule. „Tintu“ ovog bio-printera čine molekule adenina, citozina, gvanina i timina/uracila. Kao konačan produkt izlaze željeni fragmenti DNA koji se već spomenutim procesom konvertiraju u mRNA. Sustav *BioXp*TM 3250 omogućuje laboratorijima automatizaciju sinteze i kloniranja fragmenata gena i genoma. Ovime je ostvaren brži i učinkovitiji razvoj lijekova i cjepiva te dijagnostika najizazovnijih zdravstvenih stanja poput tumora i zaraznih bolesti.

Zaključak se sam nameće, niti jedan od ovih načina laboratorijske proizvodnje ne koristi metode uzgajanja DNA i RNA na stanicama kokošjeg jajeta ili pak ljudskih fetusa. Cjepivo, koje u svojoj proizvodnji slijedu dobru proizvođačku te laboratorijsku praksu, u konačnici predstavlja jednostavnu i pročišćenu otopinu (www.bug.hr).

1.2.4. Početak imunosnog odgovora i stvaranje imunodne memorije

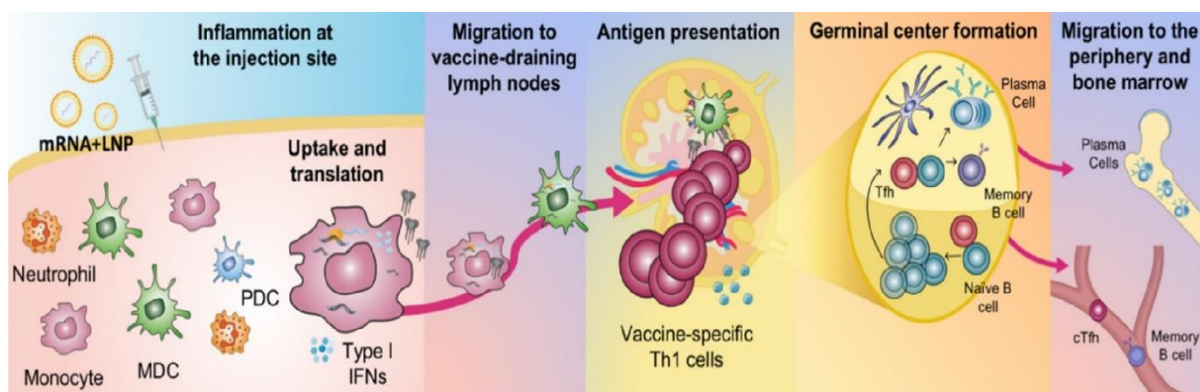
Cijepljena mišićna stanica, nakon proizvodnje prema uputi sadržanoj u unesenoj mRNA, sadrži spike-proteine. Dio tih proteina međusobnim povezivanjem tvorit će šiljke koji će migrirati na staničnu površinu i usidriti se na nju, podsjećajući upravo na SARS-Cov-2. Nastale spike-proteine stanica može razgraditi te nastale peptidne fragmente izložiti na svojoj površini koristeći se MHC-I molekulama. Na slici 9 prikazana je mRNA translacija i prezentacija peptida virusnih šiljaka. Ovako izložene proteine prepoznati će citotoksični T-limfociti i pokrenuti uklanjanje promijenjene stanice domaćina. Stanica može sintetizirane spike-proteine otpustiti u svoju okolinu i tako bivaju dostupni ostalim stanicama imunosnog sustava, primjerice B-limfocitima. Također dendritičke stanice, antigen prezentirajuće stanice (APC), mogu prema dobivenoj uputi proizvesti spike-proteine i njihove fragmente prezentirati na svojoj površini koristeći se MHC-II molekulama. Ove iznimno pokretne stanice će migrirati u najbliži limfni čvor. Antigeni na MHC-II molekulama bivaju prezentirani T-limfocitima (u ovom slučaju radi se o pomagačkim T-limfocitima), a topljivi antigeni spike-proteina ostvaruju interakciju s B-limfocitima. Aktivirani T-limfocit potaknut će proliferaciju i diferencijaciju B-limfocita u plazma stanice koje započinju proizvodnju protutijela za odgovarajući antigen – spike-protein SARS-Cov-2 virusa. Dio B-limfocita ostaje u obliku memorijskih B-limfocita stvarajući dodatan izvor i spremnost na brži odgovor pri sljedećem kontaktu s istim virusom, tada ozbiljnom ugrozom od infekcije. Proizvedena protutijela imaju sposobnost hvatanja za šiljke koronavirusa čime ga gusto obavijaju. Ovime je virus označen (opsoniziran) kao stran i opasan, prezentiran citotoksičnim T-limfocitima za uništenje. Prijanjanjem na virusne šiljke protutijela smanjuju i usporavaju širenje infekcije. Virus je spriječen vezati se i inficirati ljudske stanice (Cagigi i Loré, 2021). Na slici 10 prikazan je tijek imunodne reakcije.

U konačnici, primjena mRNA cjepiva dovodi nas do krajnjeg cilja cijepljenja i imunizacije – pripravnost organizma i imunosnog sustava za sljedeći kontakt sa SARS-Cov-2 virusom, kojeg će dočekati imunodna memorija i već proizvedena specifično usmjerena protutijela.



Slika 9. mRNA translacija i prezentacija peptida virusnih šiljaka

(Izvor, preuzeto i prilagođeno s: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/1/61/htm>)



Slika 10. Uloga imunskih stanica u formiranju stečene imunosti uslijed imunizacije mRNA cjepivom

(Izvor: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/1/61/htm>)

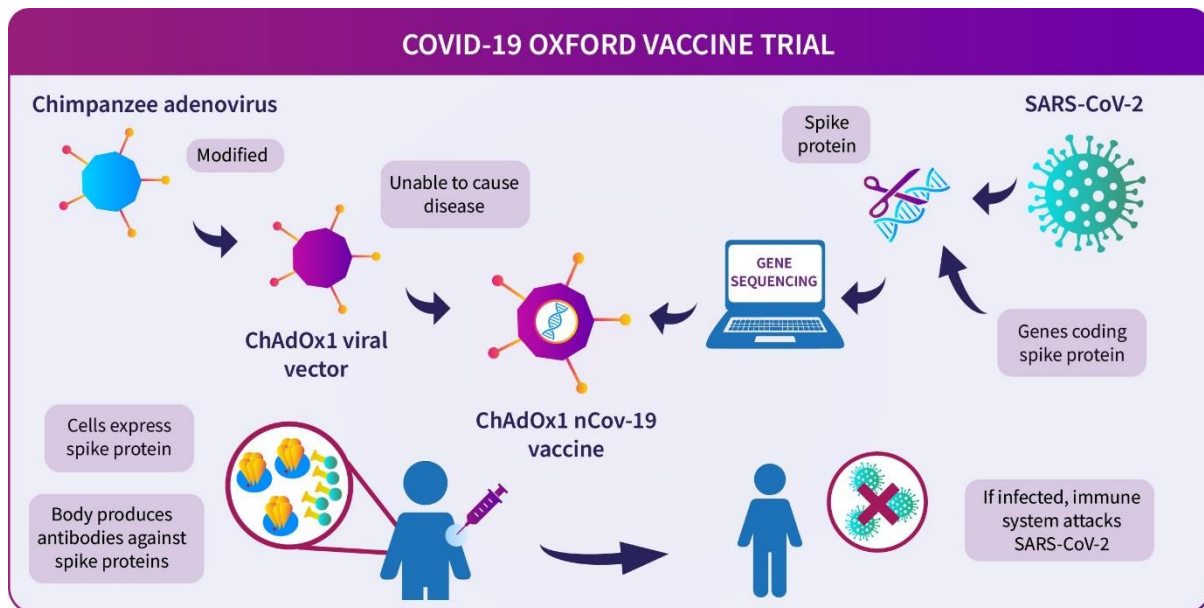
1.2.5. Cjepiva temeljena na virusnom vektoru

Cjepiva temeljena na virusnim vektorima pojavila su se kao obećavajuća alternativa konvencionalnim cjepivima. Tehnologija temeljena na virusnim vektorima postala je uvriježen dio genske terapije i terapije karcinoma. Također, koristi se u cjepivima namjenjenima korištenju u veterini te najnovije u dva humana cjepiva protiv virusa Ebole. Virusni vektor je bezopasan, oslabljeni virus koji je modificiran kako bi služio kao sustav isporuke genetičke upute u ljudske stanice koje će prema toj informaciji proizvoditi protein patogena od interesa i tako potaknuti stvaranje imunosnog odgovora. Postoje dvije vrste vektorskih cjepiva:

- Nereplicirajuća cjepiva temeljena na virusnom vektoru modificirana na način da ne mogu replikacijom stvarati nove virusne čestice. Virusni vektor ući će u ljudske stanice i predati genetičku uputu domaćinu nakon čega dolazi do njegovog otklanjanja. Ovom tipu pripadaju COVID-19 vektorska cjepiva.
- Samoreplicirajuća vektorska cjepiva u stanicama koje zaraze mogu stvoriti nove virusne čestice. Iskorištavaju stanice domaćina za proizvodnju virusnih čestica, potiču daljnju infekciju te prodor sve većeg broja virusnog antigena.

Za izradu vektorskog COVID-19 cjepiva znanstvenici su koristili bezopasan soj „daljnjeg rođaka“ SARS-CoV-2 virusa, adenovirus 26, koji nema patološkog učinka kod ljudi, a kod čimpanzi izaziva simptome obične prehlade. Za svaku sigurnost, adenovirus (vektor) je dodatno oslabljen – otklonjene su mu sposobnosti replikacije i uzrokovanja infekcije. DNA sekvenca koja kodira za „spike“ glikoprotein SARS-CoV-2 virusa umetnuta je u odabrani adenovirusni vektor, koji će djelujući poput transportnog sustava željenu informaciju donijeti u stanice čovjeka. Ulaskom u stanice domaćina virus nosač će otpustiti genetičku uputu koja će se staničnim mehanizmima prevesti u molekulu glasničke RNA. Ribosomi čitaju kod zapisan u mRNA i prema toj uputi proizvode SARS-CoV-2 šiljaste glikoproteine, antigene virusa protiv kojeg se želimo boriti. Virusni vektor, fragment DNA i transkripti mRNA tada se brzo razgrađuju i odlažu staničnim metabolizmom. Nastali šiljasti glikoproteini formirat će SARS-CoV-2 karakteristične šiljke koje će stanica domaćina izložiti na svojoj površini. Ova za ljudski imunosni sustav nepoznata stanična tvorevina potaknut će aktivaciju B-limfocita i T-limfocita, od prije razjašnjeni imunosni odgovor. U konačnici započet će stvaranje imunosne memorije i uspješne obrane od infekcije virusom COVID-19. Adenovirusna vektorska cjepiva su visoko imunogena i potiču snažan protutijelima i stanicama posredovan imunosni odgovor čime se postiže dugoročna zaštita od infekcije. Nadalje, cjepiva temeljena na vektorskoj tehnologiji nude mogućnost primjene jednodoznih cjepiva (primjerice cjepivo Janssen) i manje

stroge uvjete skladištenja i rukovanja (tj. temperaturni raspon), zbog veće stabilnosti proizvoda u odnosu na druge tehnologije cjepiva (www.publichealthontario.ca). Slika 11 prikazuje tijek proizvodnje COVID-19 cjepiva temeljenih na tehnologiji virusnih vektora.



Slika 11. Djelovanje COVID-19 cjepiva temeljenog na tehnologiji virusnih vektora

(Izvor: <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-07-19-the-oxford-covid-19-vaccine>)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Uzrokujući teška oboljenja i povezane dugotrajne zdravstvene posljedice SARS-Cov-2, virus koji uzrokuje bolest COVID-19, dotaknuo je i uzurpirao svaku sferu života ljudi te sa sobom donio smrt nezapamćenih razmjera. Od šišmiša preko životnjskog domaćina posrednika na Wuhanskoj tržnici u Kini dospio je do ljudske vrste i tako bacio na koljena zdravstvene sustave diljem svijeta, uništio organizaciju njihovih ustanova te medicinsko osoblje podvrgnuo nadljudskim naporima. Stoga je cjepivo – kao sredstvo individualne i masovne zaštite od obolijevanja i daljnjeg nezaustavljivog širenja bolesti COVID-19 – dočekano kao slamka spasa za ljudske živote, premorene zdravstvene službe te posrnule ekonomije većine država u svijetu.

Ovaj diplomski rad daje jasan pregled trenutno odobrenih COVID-19 cjepiva na području Europske ekonomske zone. Zbog izvanrednih okolnosti prouzročenih pandemijom, razvoj i postupak potencijalnog davanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet bili su puno brži od uobičajenog regulativnog procesa, što je izazvalo sumnje i strah javnosti. Upravo zbog toga bilo je važno na jednom mjestu objediniti sve pravovaljane informacije o tehnologiji proizvodnje, procesu odobravanja, kontrole te sigurnosti odobrenih cjepiva. Stoga je cilj rada bio opisati trenutno dostupna cjepiva koja se primjenjuju u prevenciji COVID-19 bolesti, a sve u svrhu podizanja svjesnosti i informiranja javnosti o ulozi i važnosti cjepiva te otklanjanja nedoumica i neprovjerenih informacija. Prikazom specifičnih populacija i ponuđenim odgovorima na učestala pitanja pacijenata osigurat će se upućenost medicinskog osoblja te ljekarnicima, koji stoje na prvoj crti obrane javnog zdravlja, omogućiti da umanje strahove svojih pacijenata.

3. MATERIJALI I METODE

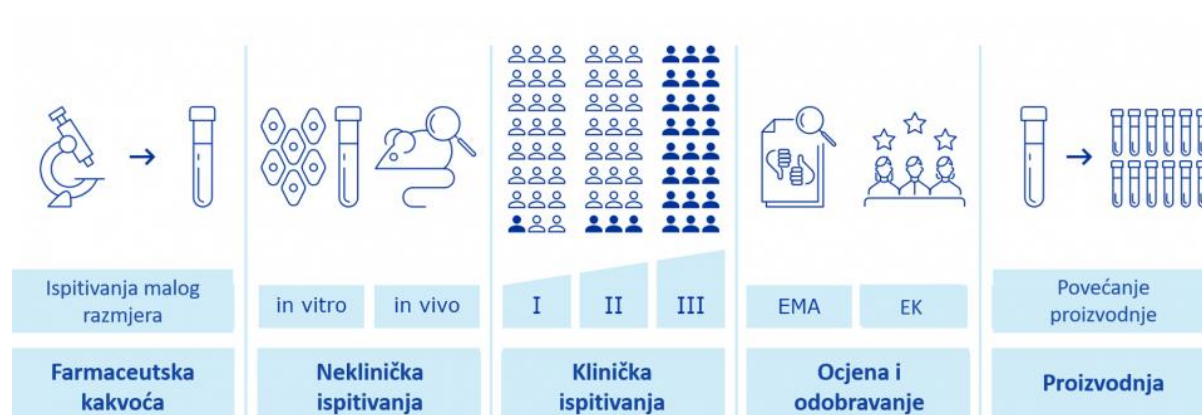
U izradi ovog diplomskog rada korišteni su znanstveni radovi objavljeni u znanstvenim časopisima te dostupni u bazi podataka PubMed. Također, korišteni su sažeci opisa svojstava odobrenih cjepiva i podaci o rezultatima provedeni kliničkih ispitivanja. S obzirom na aktualnost teme, poseban naglasak u ovom radu stavljen je na rezultate studija koje ukazuju na prikladnost SARS-CoV-2 cjepiva za pojedine specifične skupine pacijenata.

Razdoblje pretraživanja: ožujak 2021. - svibanj 2021.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Zašto su cjepiva protiv bolesti COVID-19 potrebna i kada se odobravaju?

Pandemijsko širenje zaraze koronavirusom uzrokovalo je globalnu krizu obilježenu velikim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. Bolest COVID-19, uzrokovana SARS-CoV-2 virusom, može prouzročiti smrt ili pojavu daljnjih bolesti s još uvijek nepoznatim posljedicama na zdravlje ljudi svake životne dobi, uključujući i inače zdrave pojedince bez komorbiditeta. Zbog svega navedenog javila se hitna potreba za sigurnim i djelotvornim cjepivom kao glavnim sredstvom prevencije bolesti COVID-19 i zaštite zdravlja, posebice zdravstvenih djelatnika te rizičnih skupina poput starijih osoba i kroničnih bolesnika. Zbog izvanrednih okolnosti prouzročenih pandemijom, iznimni naponi uloženi su u razvoj i proučavanje cjepiva protiv bolesti COVID-19 kako bi se predmetna cjepiva odobrila i bila dostupna što prije. U Europskoj uniji, pa tako i u Republici Hrvatskoj, odobrenje za stavljanje u promet imaju trenutno četiri cjepiva: cjepivo Comirnaty, cjepivo COVID-19 Vaccine Moderna, cjepivo Vaxzevria i cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen. Jednako kao i svi ostali lijekovi, cjepiva protiv bolesti COVID-19 razvijaju se na način da ispunjavaju stroge zakonske zahtjeve farmaceutske kakvoće, sigurnosti primjene i učinkovitosti (www.halmed.hr). Djelotvornost cjepiva protiv bolesti COVID-19 prvo se određuje putem laboratorijskih ispitivanja, uključujući testiranje na životinjama, a zatim na ljudskim dobrovoljcima (slika 12).



Slika 12. Pregled razvoja i davanja odobrenje za stavljanje cjepiva u promet

(Izvor: Europska agencija za lijekove, 2020.)

Prije davanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet, cjepiva se u EU-u ocjenjuju prema istim visokim kriterijima kao i drugi lijekovi. Ono što je različito u ovom slučaju, za cjepiva protiv bolesti COVID-19, je puno brži razvoj i postupak potencijalnog davanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet od uobičajenog, a sve zbog izvanredne javnozdravstvene situacije i nezamislivog pritiska na zdravstvene sustave diljem svijeta. Europska agencija za lijekove je uspostavila posebnu Radnu skupinu za COVID-19 (*engl.* EMA pandemic Task Force, COVID-ETF) koja okuplja ključne stručnjake iz europske regulatorne mreže za lijekove, uključujući stručnjake za zarazne bolesti, klinička ispitivanja, sigurnost primjene i proizvodnju cjepiva kako bi se osigurao brz i koordiniran odgovor na pandemiju bolesti COVID-19. Zadatak Radne skupine je ponuditi pouzdana znanstvena mišljenja i konačnu znanstvenu ocjenu dobivenih zahtjeva visoke kvalitete od strane zainteresiranih proizvođača, u što kraćem roku. Europska komisija koristi postojeće mehanizme kako bi se ubrzao postupak davanja odobrenja za stavljanje u promet svih potencijalnih cjepiva spremnih za primjenu na području EU. Sve to je moguće samo ako EMA zaprimi valjane znanstvene dokaze koji potvrđuju da su koristi pojedinog cjepiva veće od bilo kakvih rizika. Proizvođači cjepiva koriste uspostavljene proizvodne pogone za izradu sigurnih i učinkovitih cjepiva. Također, kontinuirano istražuju nove pristupe proizvodnji i razvoju cjepiva, a neki od dosadašnjih napredaka na tom području primjenjuju se i na razvoj cjepiva protiv bolesti COVID-19 (www.halmed.hr). Neka od cjepiva razvijaju se putem postojećih metoda, korištenih u cjepivima protiv drugih bolesti, što bi moglo olakšati uporabu već postojećih proizvodnih pogona za proizvodnju cjepiva protiv bolesti COVID-19 u većim količinama nego za druge vrste cjepiva. Ostala se cjepiva protiv bolesti COVID-19 razvijaju pomoću novih metoda za koje se očekuje da će povećati količinu i brzinu proizvodnje u usporedbi s drugim vrstama cjepiva, poboljšati stabilnost proizvoda i osigurati imunosnu reakciju tijela u borbi protiv zaraze. Takva, nova tehnologija izrade cjepiva, je RNA tehnologija korištena u cjepivima Comirnaty i COVID-19 Vaccine Moderna. Većina cjepiva protiv virusnih bolesti izrađena je od virusa uzgajanih u stanicama kokošjih jaja ili sisavaca. Proces prikupljanja virusa, prilagođavanja za rast u laboratoriju te njihova distribucija po cijelom svijetu može potrajati mjesecima i predstavlja složen proces. Za novootkrivene viruse poput SARS-CoV-2, za koje je potrebno novo cjepivo u što kraćem roku, ovi koraci će uvelike usporiti razvoj samog cjepiva. Upravo suprotno, RNA (koja kodira za antigen virusnog agensa) dobiva se iz DNA predloška u laboratoriju. DNA segment se može sintetizirati iz elektroničke sekvence koja se računalom može u trenu odaslati širom svijeta. Trenutno je potrebno oko tjedan dana da se generira eksperimentalna serija RNA cjepiva. Za konvencionalna cjepiva potrebna je iznimno velika količina virusnih čestica za proizvodnju jedne serije cjepiva što

predstavlja potencijalnu opasnost. U proizvodnji RNA cjepiva dovoljne su iznimno male količine virusa za izolaciju i gensko sekvencioniranje. Dosadašnjim cjepivima, ubrizgava se antigen virusa, a nakon prepoznavanja antigena, imunosni sustav stvara specifična antitijela, spremna za sljedeći susret s infektivnim patogenom. RNA će ući u stanice domaćina i donijeti uputu o sintezi antigena. Stanica potom predstavlja antigen imunosnom sustavu i potiče daljnji odgovor T-stanica i produkciju protutijela. Pretpostavlja se da će se postupak proizvodnje RNA cjepiva moći prilagoditi i standardizirati, omogućujući zamjenu same sekvence koja kodira ciljni protein od interesa za novo cjepivo s minimalnim promjenama u procesu proizvodnje cjepiva. Kod konvencionalnih cjepiva, svako novo cjepivo zahtijeva proizvodni postupak po mjeri, uključujući složeno pročišćavanje i ispitivanje (www.biontech.de). Na slici 13 prikazani su glavne prednosti korištenja mRNA tehnologije u proizvodnji cjepiva.

Faktori razlike mRNA tehnologije izrade cjepiva od do sada primjenjivanih tehnologija



Trajanje proizvodnje

- Trenutno je potrebno oko tjedan dana da se generira eksperimentalna serija RNA cjepiva.



Bio-sigurnost

- Korištenje vrlo malih količina virusa za sekvenciranje gena i za ispitivanje cjepiva.



Imunosni odgovor

- Injektiranje RNA molekule – nosač precizne genetske upute.



Standardizacija postupka

- Zamjene sekvence koja kodira ciljni protein od interesa s minimalnim promjenama u procesu proizvodnje cjepiva.

Slika 13. Prednosti korištenja mRNA tehnologije u proizvodnji cjepiva

4.1.1. Vrsta i količina podataka potrebna da bi se odobrilo sigurno i djelotvorno cjepivo

Nakon zaprimanja kliničkih podataka za cjepiva protiv bolesti COVID-19, ocjenitelji u ubrzanom postupku provode znanstvenu ocjenu sigurnosti, učinkovitosti i kakvoće cjepiva kako bi mogli donijeti zaključak postoje li čvrsti znanstveni dokazi na temelju kojih se za cjepiva može preporučiti davanje odobrenja. Konačno mišljenje EMA-e dostavlja se Europskoj komisiji, koja, u slučaju da znanstveni dokazi potvrđuju pozitivnu ocjenu koristi u odnosu na rizike za neko od cjepiva, u najkraćem mogućem roku izdaje odobrenje za stavljanje cjepiva u promet važeće za čitavu Europsku uniju. Proizvođači cjepiva protiv bolesti COVID-19 dostavljaju EMA-i potrebne opsežne podatke o cjepivu (prikaz u tablici 2). Podaci pokazuju učinkovitost cjepiva u zaštiti od bolesti COVID-19 (djelotvornost u kliničkim uvjetima) te njegovu sigurnost primjene. Učinkovitost se mjeri promatranjem koliko dobro cjepivo djeluje u ispitivanjima, primjerice koliko dobro cjepivo utječe na sprječavanje simptomatske bolesti. Te mjere učinkovitosti nazivaju se mjere ishoda (*engl.* endpoints). Mjere ishoda učinkovitosti potrebne su s obzirom na to da je COVID-19 nova bolest te ne postoje poznati pokazatelji (poput razine protutijela u krvi) koji bi mogli predvidjeti zaštitu. Zahtjevi vezani uz sigurnost primjene za cjepiva protiv bolesti COVID-19 jednaki su zahtjevima za bilo koje drugo cjepivo u EU-u te se ne snižavaju u kontekstu pandemije (www.halmed.hr).

Tablica 2. Podaci dostavljeni u zahtjevu za davanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva protiv bolesti COVID-19

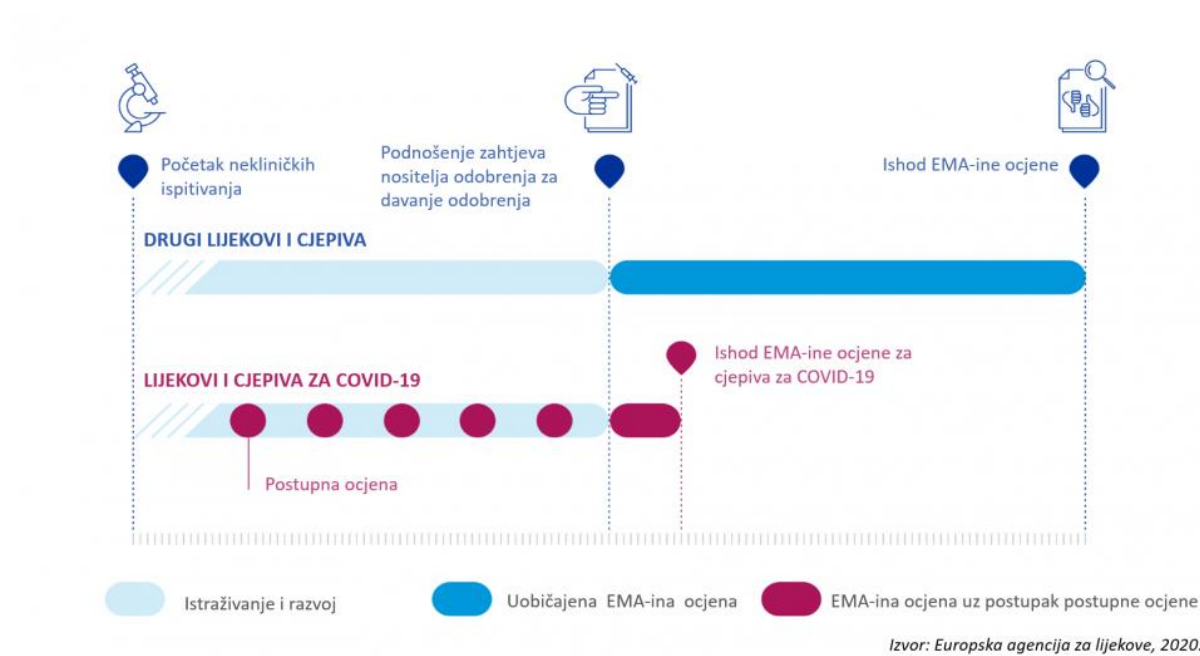
Informacije sadržane u zahtjevu za davanje odobrenja za stavljanje cjepiva protiv bolesti COVID-19 u promet
○ Skupina ljudi kojima će se dati cjepivo
○ Farmaceutska kakvoća cjepiva - informacije o značajkama i čistoći komponenata cjepiva, njegov sadržaj te biološka aktivnost
○ Svi koraci proizvodnje i poduzetim provjerama koje osiguravaju da je svaka serija cjepiva iste kakvoće
○ Dobra laboratorijska praksa, dobra klinička praksa i dobra proizvođačka praksa
○ Vrste imunosnih odgovora potaknutih cjepivom
○ Uočena učinkovitost kod ispitanika kojima se daje cjepivo
○ Uočene nuspojave cjepiva, uključujući podatke o posebnim skupinama poput starijih ljudi ili trudnica

- | |
|---|
| ○ Dugoročni podaci o sigurnosti cjepiva ili imunizaciji – praćenje nakon izdavanja odobrenja |
| ○ Dokumentacija proizvođača cjepiva koja se pruža pacijentima i zdravstvenim radnicima (sažetak opisa svojstva cjepiva, uputa o lijeku, označivanje proizvoda) |
| ○ Informacije o svim mogućim (poznatim ili potencijalnim) rizicima vezanim uz cjepivo, način na koji će se njima upravljati i pratiti ih – Plan upravljanja rizikom |

U postupku davanja odobrenja regulatorna tijela mogu provesti inspekcije kako bi se dodatno osiguralo da su informacije koje pruža proizvođač cjepiva usklađene sa zahtjevima kvalitete i prikupljene strogo u skladu s regulatornim standardima te da su studije provedene na način opisan u dostavljenoj dokumentaciji. Navedeno se uvijek provodi za nova proizvodna mjesta. Tek nakon dobivanja regulatornog odobrenja i temeljite provjere kakvoće cjepivo protiv bolesti COVID-19 može se uvesti u nacionalne zdravstvene sustave te se koristiti za zaštitu ljudi. Za svaku seriju cjepiva stavljenju na tržište Europske unije obvezno se prije puštanja u promet provodi provjera kakvoće. Stroga ispitivanja provodi tvrtka koja je nositelj odobrenja za stavljanje u promet, a serije cjepiva moraju ispunjavati odgovarajuće specifikacije odabrane od strane nadležnih tijela. Za svaku seriju cjepiva je prije puštanja u promet obavezna i tzv. posebna provjera kakvoće, koju provodi jedan od ovlaštenih službenih laboratorija za provjeru kakvoće lijekova (*engl.* Official Medicines Control Laboratory, OMCL) u Europskoj uniji. Temeljem posebne provjere kakvoće izdaje se OCABR certifikat (*engl.* Official Control Authority Batch Release), tj. valjani certifikat o obavljenoj provjeri kakvoće za područje Europske unije. Izdavanje certifikata uključuje detaljni pregled proizvodne dokumentacije i provođenje ispitivanja na dostavljenim uzorcima sukladno važećim EU smjernicama. Paralelno s ubrzanim razvojem, tvrtke proširuju proizvodne kapacitete i masovnu proizvodnju kako bi omogućile raspoređivanje cjepiva u što kraćem roku nakon odobrenja. Europska komisija dodatno pruža potporu što bržem razvoju i raspoređivanju cjepiva (www.halmed.hr).

4.1.2. Ubrzani postupak odobravanja

S obzirom na zdravstvenu prijetnju koju je sa sobom donijela pandemija SARS-CoV-2 virusa omogućeno je korištenje regulatornih mehanizama koji su u najvećoj mjeri usmjereni na ubrzavanje provođenja znanstvenih ocjena cjepiva kandidata. Jedan od takvih regulatornih mehanizama je postupna ocjena dokumentacije o lijeku. Cilj ovog postupka je ubrzati proces davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji je trenutačno u istraživanju, a pokazuje potencijalnu djelotvornost. Tako ocjenitelji ocjenjuju podatke iz ispitivanja koja se trenutačno provode čim oni postanu dostupni, prije nego što je podnesen zahtjev za davanje odobrenja. U uobičajenim okolnostima, svi podaci o kakvoći, učinkovitosti i sigurnosti lijeka ili cjepiva te ostala dokumentacija potrebna za postupak davanja odobrenja moraju biti predani uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet, nakon čega se provodi ocjena dokumentacije o lijeku ili cjepivu. Uobičajeni rok za ocjenu lijeka je najviše 210 dana aktivne ocjene, dok je ovim načinom sam proces davanja odobrenja značajno skraćen jer je većina podataka već pregledana tijekom postupne ocjene. Ubrzani postupci ocjenjivanja, koji proizlaze iz plana za zdravstvene prijetnje u nastajanju Europske agencije za lijekove, mogu ubrzati svaku regulatornu fazu lijeka, pritom osiguravajući generiranje pouzdanih podataka o kakvoći, sigurnosti i učinkovitosti koji podupiru donošenje znanstvenih i regulatornih odluka (www.halmed.hr).



Slika 13. Vremenski tijek ubrzanog postupka odobravanja za COVID-19 cjepiva

(Izvor: Europska agencija za lijekove, 2020.)

4.1.3. Uvjetno odobrenje za stavljanje u promet

Po završetku znanstvene ocjene Europska agencija za lijekove može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje cjepiva u promet. Ovaj ubrzani regulatorni postupak omogućuje raniju dostupnost lijekova za liječenje bolesti za koje još ne postoji odgovarajuće terapijsko rješenje, uključujući izvanredne javnozdravstvene situacije poput trenutačne pandemije bolesti COVID-19. Europska agencija za lijekove ovim postupkom može donijeti preporuku za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljem dokumentacije koja ne sadrži uobičajen opseg podataka, ako koristi od ranije dostupnosti lijeka pacijentima nadmašuju rizike trenutačnog nedostatka potpunih podataka. Tada se može dati odobrenje uz uvjet da tvrtka pruži dodatne dopunske podatke u definiranim rokovima, uključujući rezultate daljnjih studija, nakon što cjepivo bude na tržištu. Neki farmaceutski podaci (kakvoća) ili neklinički podaci (iz studija na životinjama ili u laboratoriju), kao što su, primjerice, studije o dugoročnoj stabilnosti i trajanju imuniteta u životinja, mogu se dostaviti i kasnije. Druge ključne studije kojima se dokazuju kakvoća i sigurnost primjene moraju biti dostavljene odmah u sklopu postupka davanja odobrenja. Konačno pozitivno mišljenje dostavlja se Europskoj komisiji koja potom u najkraćem roku daje odobrenje za stavljanje cjepiva u promet važeće za čitavu Europsku uniju, pa tako i za Hrvatsku. Konačno odobrenje dobiti će ono cjepivo koje dokazano ispunjava sve stroge standardne zahtjeve kakvoće, učinkovitosti i sigurnosti primjene (www.halmed.hr).

4.1.4. Život cjepiva na tržištu i praćenje njegove sigurnosti

Poput drugih lijekova, cjepiva također uz brojne koristi nose i određene rizike. Usprkos svojoj visokoj učinkovitosti niti jedno cjepivo neće spriječiti nastanak bolesti kod svake osobe te svako cjepivo u dijelu cijepljenih osoba može izazvati nuspojave. Nakon odobrenja, konačnim dolaskom u promet cjepivo će se koristiti na velikom broju stvarnih pacijenata. Pojedine nuspojave, osobito one rijetke ili vrlo rijetke, mogu se pojaviti uslijed cijepljenja milijuna ljudi. Stoga je zakonski propisano praćenje svih lijekova, pa tako i cjepiva, dok god su u upotrebi. Sustav farmakovigilancije uspostavio je mjere kojima bi se rizik primjene cjepiva sveo na najmanju moguću razinu – praćenjem sigurnosti, osiguravanjem izvještavanja o sumnjama na nuspojave, otkrivanjem potencijalnih štetnih učinaka te ranim uvođenjem potrebnih mjera za njihovo ublažavanje. Studije kojima se prikupljaju podaci o učinkovitosti imaju namjenu pružiti dodatne informacije, primjerice, o dugotrajnosti same zaštite ili o potrebi i vremenskom rasporedu doza za docijepljivanje, kao dopunu podacima o djelotvornosti

dobivenim u kliničkim ispitivanjima. Nadalje, EMA je izradila Plan praćenja sigurnosti kako bi osigurala da se sve nove informacije koje se pojave u kontekstu pandemije, uključujući bilo koji sigurnosni signal relevantan za ocjenu omjera koristi i rizika cjepiva, odmah identificiraju i ocijene te kako bi se pravovremeno poduzele sve odgovarajuće regulatorne aktivnosti radi zaštite javnog zdravlja. U Republici Hrvatskoj, nuspojave cjepiva prati HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode) u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo. HALMED zaprima prijave sumnji na nuspojave od strane zdravstvenih radnika i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te izravno od pacijenata. Sve zaprimljene prijave smatraju se sumnjama na nuspojavu lijeka i koriste se za kontinuiranu procjenu sigurnosnog profila lijeka, čime se osigurava da se u prometu nalaze samo oni lijekovi čiji je omjer koristi i rizika primjene pozitivan (www.halmed.hr).

4.2. BioNTech/Pfizer COVID-19 cjepivo Comirnaty

4.2.1. Početak, lokacije proizvodnih pogona, količina proizvedenih doza

Cjepivo BioNTech/Pfizer, poznato i pod nazivima BNT162b2, tozinameran ili Comirnaty, namijenjeno cijepljenju protiv COVID-19 virusa, odobreno je 21.12.2020. od strane Europske agencije za lijekove.

Pfizer i BioNTech proizvode cjepiva u pogonima diljem Europe (Puurs, Belgija; Marburg, Njemačka; Mainz, Njemačka) i Sjedinjenih Američkih država (Kalamazoo, Michigan; Andover, Massachusetts; St. Louis, Missouri). Potpuni proces proizvodnje, od DNA predloška do punjenja i pakiranja, obavlja se u nešto manje od dva tjedna. Potom slijede protokoli kontrole kvalitete te je cjepivo nakon perioda od 4 tjedna spremno za distribuciju (www.ema.europa.eu).

Za 2021. godinu, kompanije su potpisale isporuku narudžbe 1,4 milijardi doza ovog cjepiva. Sjedinjene Američke države zatražile su 300 milijuna doza, a Europska unija ukupno 600 milijuna doza. Za Japan je predviđeno 144 milijuna, 30 milijuna za Ujedinjeno Kraljevstvo te 450 milijuna doza za ostala globalna tržišta (www.biopharma-reporter.com). U Republici Hrvatskoj je do 07.05.2021. utrošeno ukupno 1 025 701 doza cjepiva, od čega je najviše utrošeno BioNTech/Pfizer cjepiva i to 606 997 doza. Prodajom Comirnaty cjepiva tvrtka očekuje prihode od ukupno 26 milijardi dolara (www.hzjz.hr).

4.2.2. Vrsta, sastav i posebnosti

Comirnaty je COVID-19 mRNA cjepivo, čini ga glasnička RNA formulirana u lipidnim nanočesticama. Dolazi u obliku sterilnog koncentrata za disperziju za injekciju. Zbog svoje krhkosti, molekula mRNA brzo se raspada na sobnoj temperaturi te je proizvođač Pfizer/BioNTech na ovaj nedostatak odgovorio upotrebom spremnika sa suhim ledom, termičkim senzorima i GPS tragačima te tako osigurao da se cjepiva transportiraju na temperaturi od -90 °C do -60 °C te zaštićeni od svjetlosti, sve u svrhu očuvanja integriteta mRNA molekula. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu, a na toj temperaturi odmrznute mogu stajati do 5 dana. Bočica koncentrata je višedozirna te je istu prije upotrebe potrebno razrijediti. Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (0,45 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml. Razrjeđivanje jedne bočice provodi se dodatkom 1,8 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije. Jedna doza cjepiva sadrži 30 mikrograma glasničke RNA koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2 u lipidnim nanočesticama. Da bi se iz jedne bočice dobilo šest doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. U tablici 3 je prikazan kvalitativni sastav pomoćnih tvari.

Tablica 3. Kvalitativni sastav pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)	LIPIDI
2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)	
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)	
kolesterol	
kalijev klorid	SOLI - stabilnost disperzije, odgovarajuća pH vrijednost
kalijev dihidrogenfosfat	
natrijev klorid	
natrijev hidrogenfosfat dihidrat	
saharoza	STABILIZATOR
voda za injekcije	OTAPALO

Comirnaty je indiciran u osoba od 12 godina i starijih za aktivnu imunizaciju u svrhu sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene zarazom SARS-CoV-2. Nakon razrjeđivanja, cjepivo se primjenjuje intramuskularno, u deltoidni mišić nadlaktice, u 2 doze (svaka od 0,3 ml). Prva preporuka odnosila se na primjenu druge doze 3 tjedna od prve doze. Temeljem trenutno dostupnih podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima, Svjetska zdravstvena organizacija navodi da se razmak između dviju doza cjepiva može produljiti na 42 dana (6 tjedana). Trenutno nema podataka o potrebi za jednokratnim ili višekratnim docjepljivanjem nakon završetka cijepljenja primjenom dviju doza. Prikupljanjem podataka o trajnosti stečene imunosti odrediti će se u budućnosti potreba te vrijeme docjepljivanja (www.ema.europa.eu).

4.2.3. Učinkovitost

Približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placebo u razmaku od 21 dan. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. U analizi primarne mjere ishoda djelotvornosti, od 18 242 ispitanika koji su primili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19, 8 ispitanika razvilo je simptome bolesti COVID-19. U skupini ispitanika koji su primili placebo, njih 18 379, 162 razvilo je simptome bolesti nakon 7. dana od primanja druge doze. Temeljem ovih rezultata, djelotvornost Comirnaty cjepiva iznosi 95% (www.ema.europa.eu).

4.3. Cjepivo COVID-19 Vaccine Moderna

4.3.1. Početak, lokacije proizvodnih pogona, količina proizvedenih doza

Dana 6. siječnja 2021. godine Europska agencija za lijekove (EMA) donijela je preporuku o davanju uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet cjepiva COVID-19 Vaccine Moderna proizvođača Moderna Biotech Spain, S.L. Tog istog dana, donijela je Provedbenu odluku o davanju uvjetnog odobrenja za stavljanje predmetnog cjepiva protiv bolesti COVID-19 u promet (www.wma.europa.eu).

Moderna koristi nekoliko proizvodnih pogona za proizvodnju svog cjepiva. Za Sjedinjene Američke Države ova kompanija proizvodi cjepivo u svom pogonu izvan Bostona, a ugovorni proizvodni partner Lonza Ltd. zadaću obavlja u tvornici u Portsmouthu u državi New Hampshire. Ostali partneri bave se punjenjem bočica i pakiranjem na različitim lokacijama.

Moderna, uz povećanje svoje proizvodnje za SAD, očekuje da će isporučiti ukupno 300 milijuna doza do kraja srpnja. Do sredine travnja uspjeli su isporučiti više od 117 milijuna predviđenih doza. Izvan SAD-a Moderna je isporučila oko 15 milijuna doza iz zasebnog lanca opskrbe - proizvodnja u tvornici partnera Lonze u Švicarskom gradu Vispu. U veljači 2021. godine potpisan je ugovor s Europskom komisijom o isporuci 300 milijuna doza za Europsku uniju (150 milijuna u 2021. godini te 150 milijuna doza u narednoj 2022. godini) (www.wsj.com). U Republici Hrvatskoj je od ukupno utrošenih 1.025.701 doza cjepiva, 130 563 građana primilo cjepivo COVID-19 Vaccine Moderna (www.hzjz.hr). Tvrtka je priopćila kako očekuje da će do 2021. godine globalno proizvesti i uspješno isporučiti 700 milijuna do milijardu doza. Očekivani prihodi od prodaje za 2021. godinu iznose 19,6 milijardi dolara, a cjepivo je Moderna donijelo prihod od 1,73 milijarde dolara u prvom tromjesečju ove godine (www.cnbc.com).

4.3.2. Vrsta, sastav i posebnosti

COVID-19 Vaccine Moderna disperzija za injekciju indicirana je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 18 godina i starijih. Višedozna bočica koja sadrži 10 doza od 0,5 ml, a svaka doza sadrži 100 mikrograma glasničke RNA (mRNA), pakirane u nanočesticama lipida. Jednolančana glasnička RNA ovog cjepiva dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica. Zbog krhkosti mRNA, poput Comirnaty cjepiva, ovo zaslužuje istu pažnju prilikom transporta i skladištenja. Potrebno ga je čuvati zamrznuto na temperaturi od -25 °C do -15 °C i zaštićeno od svjetlosti. Svaku bočicu prije upotrebe potrebno je odmrznuti, u hladnjaku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C 2 sata i 30 minuta ili pri sobnoj temperaturi od 15 °C do 20 °C 30 minuta. Neotvorena bočica može se čuvati u hladnjaku do 30 dana ili na sobnoj temperaturi 12 sati. Sadržaj bočice nije potrebno razrijediti, a nakon izvlačenja prve doze treba ga se potrošiti u sljedećih 6 sati. Kvalitativni sastav pomoćnih tvari prikazan je u tablici 4. Cjepivo COVID-19 Vaccine Moderna daje se u obliku dviju injekcija, obično u mišić nadlaktice, uz vremenski razmak od 28 dana (www.ema.europa.eu).

Tablica 4. Kvalitativni sastav pomoćnih tvari

lipid SM-102	LIPIDI
kolesterol	
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)	
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG)	
trometamol	STABILIZATORI
trometamolklorid	
acetatna kiselina	
natrijev acetat trihidrat	
saharoza	
voda za injekcije	OTAPALO

4.3.3. Učinkovitost

Randomizirano, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze III zaslijepljeno za promatrača isključilo je osobe koje su bile imunokompromitirane ili su primile imunosupresive unutar 6 mjeseci, kao i sudionice koje su bile trudne, ili osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2. Sudionici sa stabilnim HIV-om nisu bili isključeni. Ukupno je 30 351 ispitanik praćen tijekom medijana od 92 dana (raspon: 1-122) za razvoj bolesti COVID-19. U konačnoj analizi primarne učinkovitosti, 14 134 ispitanika primila su COVID-19 Vaccine Moderna te je njih 11 razvilo simptome bolesti s početkom 14 dana od primanja druge doze. Od 14 073 ljudi koji su primili placebo, njih 185 razvilo je simptome bolesti. Djelotvornost cjepiva COVID-19 Vaccine Moderna u sprječavanju bolesti COVID-19, bez obzira na prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2, od 14 dana nakon 2. doze, iznosila je 93.6 % (www.ema.europa.eu).

4.4. Usporedba dostupnih mRNA cjepiva

U tablici 5 prikazana je usporedba mRNA cjepiva koji su odobreni za stavljanje u promet i procjepljivanje stanovništva od strane Europske agencije za lijekove (www.halmed.hr).

Tablica 5. Usporedba odobrenih mRNA cjepiva

Proizvođač	BioNTech/Pfizer	Moderna
Naziv lijeka	Comirnaty koncentrat za disperziju za injekciju cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)	COVID-19 Vaccine Moderna, disperzija za injekciju cjepivo COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)
Datum odobrenja	21.12.2020.	06.01.2021.
Farmaceutski oblik	Koncentrat za disperziju za injekciju	Disperzija za injekciju
Kvalitativni i kvantitativni sastav	Jedna višedozna bočica (0,45 ml) sadrži 6 doza cjepiva. Sadržaj bočice se prije primjene mora razrijediti! Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma mRNA cjepiva (u lipidnim nanočesticama).	Jedna višedozna bočica (5 ml) sadrži 10 doza cjepiva. Sadržaj bočice se ne razrjeđuje! Jedna doza (0,5 ml) sadrži 100 mikrograma mRNA cjepiva (u nanočesticama lipida SM-102).
Cijena jedne doze	Okolo 20 USD	25 do 37 USD
Ciljna populacija	Osobe u dobi od 12 godina i starije	Osobe u dobi od 18 godina i starije
Raspored cijepljenja	2 doze (svaka od 0,3 ml) u razmaku od najmanje 21 dan.	2 doze (svaka od 0,5 ml) u razmaku od 28 dana.
Učinkovitost imunizacije	95%	94%
Ograničenja učinkovitosti cjepiva	Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od druge doze cjepiva.	Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 14 dana od druge doze cjepiva.
Rok valjanosti	Neotvorena bočica: 6 mjeseci na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica cjepiva može se prije upotrebe čuvati do 5 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C i do 2 sata na temperaturi do 30 °C. Nakon otapanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.	Nekorištena bočica: 7 mjeseci na temperaturi od -25 °C do -15 °C. Neotvorena bočica cjepiva može se prije upotrebe čuvati do 30 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i do 12 sati na temperaturi od 8°C do 25°C. Nakon otapanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

4.5. Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])

4.5.1. Početak, lokacije proizvodnih pogona, količina proizvedenih doza

Cjepivo pod nazivom Vaxzevria zajedničko je djelo istraživačkih timova Sveučilišta u Oxfordu i britansko-švedske tvrtke AstraZeneca. Za cjepivo COVID-19 Vaccine AstraZeneca izdano je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 29. siječnja 2021. Naziv lijeka izmijenjen je u Vaxzevria 25. ožujka 2021. Proizvodnja ovog cjepiva odvija se u Belgiji, Nizozemskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu, Sjedinjenim Američkim Državama, Republici Koreji i Kini (www.ema.europa.eu)

AstraZeneca će isporučiti do 3 milijarde doza COVID-19 cjepiva širom svijeta do kraja 2021. godine - samo 18 mjeseci nakon što se tvrtka prvi put udružila sa Sveučilištem Oxford za razvoj i proizvodnju cjepiva. Od 9. ožujka 2021. sklopljeni su ugovori o otkupu za upravo preko tri milijarde doza cjepiva AstraZeneca/Oxford. Europska Unija osigurala je 400 milijuna doza Vaxzevria cjepiva, a Sjedinjene Američke Države očekuju isporuku 500 milijuna doza. AstraZeneca je isporučila 68 milijuna doza svog cjepiva širom svijeta - od čega je 56 milijuna isporučeno u EU i Ujedinjeno Kraljevstvo te još 48 milijuna doza putem COVAX-a, programa nabave Svjetske zdravstvene organizacije za siromašne zemlje. Ovo cjepivo je najtraženije u prevenciji bolesti COVID-19, ponajviše zbog mogućnosti čuvanja na normalnim temperaturama hladnjaka, dok je za do sada prikazana cjepiva potrebno osigurati hladno skladištenje i transport (www.astrazeneca.com).

Vaxzevria je rezultat neprofitnog partnerstva sa Jenner Institutom Sveučilišta Oxford. AstraZeneca se obvezala da neće profitirati od cjepiva tijekom pandemije i prodaje ga po daleko nižoj cijeni od konkurenata (oko 4 dolara po dozi u usporedbi sa primjerice 25 do 37 američkih dolara za Modernu). U prva tri mjeseca ove godine AstraZeneca prijavila je 275 milijuna dolara prihoda od svog cjepiva (www.qz.com).

4.5.2. Vrsta, sastav i posebnosti

Vaxzevria je cjepivo za sprječavanje bolesti COVID-19 u osoba u dobi od 18 godina i starijih. Ovo vektorsko cjepivo čini bezopasni, oslabljeni adenovirus koji obično uzrokuje prehladu kod čimpanza. ChAdOx1 odabran je kao najprikladnija tehnologija cjepiva jer se pokazalo da generira snažan imunosni odgovor uslijed primjene jedne doze u drugim cjepivima. Genetski je modificiran tako da se ne može umnožavati u ljudima. To ga čini

sigurnijim za primjenu djeci, starijim osobama i pacijentima koji već boluju od određenog stanja, poput dijabetesa (www.research.ox.ac.uk).

Vaxzevria suspenzija za injekciju dolazi u obliku višedoznih bočica koje sadrže 8 doza ili 10 doza od 0,5 ml po bočici. Jedna doza (0,5 ml) sadrži adenovirus čimpanze koji kodira glikoprotein šiljka virusa SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, najmanje $2,5 \times 10^8$ infektivnih jedinica (*engl.* infectious units, Inf.U). Adenovirus čimpanze proizveden je u genetski modificiranim ljudskim embrionalnim bubrežnim stanicama HEK-293 (*engl.* human embryonic kidney) tehnologijom rekombinantne DNA. Ovo cjepivo sadrži genetski modificirane organizme (GMO) te ne sadrži sam virus i ne može prouzročiti COVID-19. U tablici 6 prikazan je popis pomoćnih tvari.

Tablica 6. Kvalitativni sastav pomoćnih tvari

L-histidin	AMINOKISELINA (I NJENA SOL)
L-histidinklorid hidrat	
magnezijev klorid heksahidrat	SOL
polisorbat 80 (E 433)	SUFRAKTANT
etanol	ALKOHOL
saharoza	ŠEĆER
natrijev klorid	SOLI
dinatrijev edetat (dihidrat)	
voda za injekcije	OTAPALO

Cjepivo Vaxzevria primjenjuje se isključivo intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice. Cijepljenje se sastoji od primjene dviju zasebnih doza, svaka od 0,5 ml. Drugu dozu treba primijeniti 4 do 12 tjedana (28 do 84 dana) nakon prve doze. Neotvorenu višedoznu bočicu treba čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Dokazana je kemijska i fizička stabilnost cjepiva u primjeni od trenutka otvaranja bočice (prvog uvođenja igle) do primjene cjepiva tijekom najviše 48 sati u hladnjaku (2°C – 8°C). Unutar tog razdoblja cjepivo se može čuvati i koristiti na temperaturama do 30 °C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 6 sati. Nakon tog razdoblja cjepivo se mora baciti i ne smije se vraćati u hladnjak (www.ema.europa.eu).

4.5.3. Učinkovitost

Objedinjeni rezultati iz četiriju kliničkih ispitivanja provedenih u Ujedinjenom Kraljevstvu, Brazilu i Južnoj Africi pokazuju da je cjepivo Vaxzevria sigurno i učinkovito u pogledu sprječavanja bolesti COVID-19 u osoba u dobi od 18 godina i starijih. U tim ispitivanjima ukupno je sudjelovalo otprilike 24 000 ljudi. Polovina njih primila je cjepivo, a druga polovina kontrolnu injekciju, odnosno injekciju placeba ili neko drugo cjepivo koje nije protiv COVID-a 19. Osobe nisu znale jesu li primile ispitivano cjepivo ili kontrolnu injekciju. Izračun učinkovitosti temelji se na rezultatima u osoba koje su prošle standardni režim cijepljenja. Ti rezultati pokazuju smanjenje od 59,5 % u pogledu broja simptomatskih slučajeva COVID-a 19 u osoba koje su primile cjepivo (64 osobe od njih 5258 dobile su COVID-19 sa simptomima) u usporedbi s osobama koje su dobile kontrolne injekcije (154 osobe od njih 5210 dobile su COVID-19 sa simptomima). To znači da je u kliničkim ispitivanjima utvrđena djelotvornost cjepiva od oko 60 %. Ažurirani podaci ispitivanja faze 3, pokazuju kako je cjepivo 76% učinkovito za smanjenje rizika od simptomatske bolesti 15 dana ili više nakon primjene druge doze te 100% učinkovito u prevenciji teške bolesti. Također, cjepivo je 85% učinkovito u prevenciji bolesti kod populacije starije od 65 godina (www.ema.europa.eu).

4.6. COVID-19 Vaccine Janssen

4.6.1. Početak, lokacije proizvodnih pogona, količina proizvedenih doza

Dana 11. ožujka 2021. godine Europska agencija za lijekove (EMA) donijela je Provedbenu odluku o davanju uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet cjepiva COVID-19 Vaccine Janssen proizvođača Janssen-Cilag International N.V. Kompanija Johnson & Johnson stekla je 1961. godine Janssen Pharmaceutica, belgijsku tvrtku za istraživanje i razvoj lijekova koju je osnovao dr. Paul Janssen - jedan od najvećih inovatora stoljeća (www.jnj.com).

Proizvodnja Janssen cjepiva za prevenciju COVID-19 bolesti odvija se u Nizozemskoj (Leiden), Belgiji (Beerse) i Sjedinjenim Američkim Državama (Baltimore) (www.ema.europa.eu).

Johnson & Johnson ugovorili su isporuku dodatnih 100 milijuna doza cjepiva Sjedinjenim Američkim Državama što ukupnu narudžbu dovodi do brojke od 200 milijuna doza. Iako je ovo cjepivo do sada imalo vrlo ograničenu distribuciju izvan SAD-a, predviđena je distribucija više od milijardu doza za globalnu borbu protiv pandemije. Johnson & Johnson tako ima globalni pristup u središtu svojih napora za opskrbu cjepivima COVID-19. Sklopljen je ugovor

s Afričkom unijom kako bi se afričkim zemljama osiguralo 400 milijuna doza ovog cjepiva, ali bočice bi trebale početi pristizati na kontinent do trećeg kvartala ove godine. Kroz program COVAX, čiji je cilj osigurati doze cjepiva zemljama s niskim i srednjim prihodima, planira se raspodijeliti pola milijarde doza Janssen cjepiva kasnije ove godine. Europska Komisija osigurala je 400 milijuna doza ovog cjepiva (www.npr.org). Za Republiku Hrvatsku bila je predviđena isporuka 900 000 doza ovog cjepiva, a do sredine svibnja primijenjeno je 1615 doza (www.hzjz.hr).

Cijena jedne doze ovog cjepiva iznosi 10 dolara, a kompanija je prijavila 100 milijuna dolara zarade od prodaje COVID-19 cjepiva u prva tri mjeseca 2021. godine (www.fiercepharma.com).

4.6.2. Vrsta, sastav i posebnosti

Cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen indicirano je za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 kod osoba u dobi od 18 ili više godina. Janssen je vektorsko cjepivo koje dolazi u obliku suspenzije za injekciju. Ovo monovalentno cjepivo sadrži rekombinant, za replikaciju nesposoban, humani adenovirus tip 26 kao vektor koji kodira glikoprotein (S) šiljka virusa SARS-CoV-2, pune duljine u stabiliziranoj konformaciji. Ovo cjepivo proizvedeno je u staničnoj liniji PER.C6 TetR tehnologijom rekombinantne DNA i sadrži genetski modificirane organizme (GMO) te ne može izazvati bolest COVID-19. Jedna doza (0,5 ml) sadrži adenovirus tipa 26 koji kodira glikoprotein šiljka virusa SARS-CoV-2 (Ad26.COV2-S), najmanje 8,92 log infektivnih jedinica (*engl.* infectious units, Inf.U). U tablici 7 prikazan je popis pomoćnih tvari.

Tablica 7. Kvalitativni sastav pomoćnih tvari

PAKIRANJE OD 10 BOČICA	PAKIRANJE OD 20 BOČICA
2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HBCD)	2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HBCD)
citratna kiselina hidrat	citratna kiselina hidrat
etanol	etanol
kloridna kiselina	kloridna kiselina
polisorbat 80	polisorbat 80
natrijev klorid	natrijev klorid
natrijev hidroksid	natrijev hidroksid
trinatrijev citrat dihidrat	voda za injekcije
voda za injekcije	

Jedna bočica sadrži 5 doza po 0,5 ml. Jedna doza od 0,5 ml primjenjuje se isključivo intramuskularnom injekcijom, u deltoidni mišić nadlaktice. Adenovirus korišten u cjepivu izmijenjen je na način da mu je oduzeta sposobnost replikacije te sadržava gen za stvaranje proteina šiljka virusa SARS-CoV-2. Adenovirusom se gen virusa SARS-CoV-2 prenosi u stanice cijepljene osobe. Glikoprotein S virusa SARS-CoV-2 se privremeno eksprimira i potiče razvoj neutralizirajućih i drugih S-specifičnih funkcionalnih protutijela, kao i staničnog imunološkog odgovora usmjerenog na S antigen, što može doprinijeti zaštiti protiv bolesti COVID-19. Pakirano cjepivo potrebno je čuvati i prevoziti na temperaturi od -25°C do -15°C te pri tim temperaturama rok valjanosti iznosi 2 godine. Kada se jednom odmrzne, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati. Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica se može čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićena od svjetla, tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca. S mikrobiološkog stajališta poželjno je cjepivo primijeniti odmah nakon prvog uvođenja igle u bočicu; međutim, cjepivo se može čuvati na temperaturi od 2°C – 8°C tijekom najviše 6 sati ili ostati na sobnoj temperaturi (od najviše 25°C) tijekom najviše 3 sata nakon prvog uvođenja igle (www.ema.europa.eu).

4.6.3. Učinkovitost

Rezultati kliničkog ispitivanja u kojem su sudjelovale osobe iz Sjedinjenih Američkih Država, Južne Afrike i latinoameričkih zemalja pokazuju da je cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen učinkovito u pogledu sprječavanja bolesti COVID-19 u osoba u dobi od 18 godina i starijih. U ispitivanju je sudjelovalo više od 44 000 osoba. Polovina njih primila je jednu dozu cjepiva, a polovina placebo (injekciju bez djelatne tvari). Ispitanici nisu znali jesu li primili cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen ili placebo. Ispitivanjem je utvrđeno smanjenje broja simptomatskih slučajeva bolesti COVID-19 za 67 % nakon dva tjedna u osoba koje su primile cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen (116 slučajeva pojave bolesti na 19 630 cijepljenih osoba) u usporedbi s onima koje su primile placebo (348 slučajeva na 19 691 osobu). To znači da je cjepivo imalo djelotvornost od 67 % (www.ema.europa.eu).

4.7. Usporedba dostupnih vektorskih virusnih cjepiva

U tablici 8 prikazana je usporedba vektorskih virusnih cjepiva koja su odobrena za stavljanje u promet i procjepljivanje stanovništva od strane Europske agencije za lijekove (www.ema.europa.eu).

Tablica 8. Usporedba odobrenih vektorskih virusnih cjepiva

Proizvođač	AstraZeneca/Oxford University (UK)	Janssen Inc. (Johnson & Johnson) (USA)
Naziv lijeka	Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	COVID-19 Vaccine Janssen, INN-Ad26.COV2-S, recombinant
Datum odobrenja	29.01.2021.	11.03.2021.
Farmaceutski oblik	Suspenzija za injekciju	Suspenzija za injekciju
Platforma cjepiva	Ne-replicirajući adenovirus čimpanze (ChAdOx1)	Ne-replicirajući adenovirus serotip 26 (Ad26)
Kvalitativni i kvantitativni sastav	Višedozne bočice koje sadrže 8 doza ili 10 doza od 0,5 ml po bočici. Suspenzija se ne smije razrjeđivati! Jedna doza (0,5 ml) sadrži $2,5 \times 10^8$ infektivnih jedinica adenovirusa čimpanze (ChAdOx1-S).	Višedozna bočica koja sadrži 5 doza od 0,5 ml. Suspenzija se ne smije razrjeđivati! Jedna doza (0,5 ml) sadrži najmanje 8,92 log infektivnih jedinica adenovirusa tipa 26 (Ad26.COV2-S).
Cijena jedne doze	Oko 4 dolara.	Oko 10 dolara.
Ciljana populacija	Osobe u dobi od 18 ili više godina.	Osobe u dobi od 18 ili više godina.
Raspored cijepljenja	Dvije doze (svaka od 0,5 ml) u razmaku od 4 do 12 tjedana.	Jedna doza!
Učinkovitost imunizacije	76%	67%
Ograničenja učinkovitosti	Osobe možda neće biti potpuno zaštićene do 15 dana nakon primjene druge doze.	Zaštita započinje oko 14 dana nakon cijepljenja.
Rok valjanosti	Neotvorena bočica: 6 mjeseci kad se čuva u hladnjaku (2°C – 8°C). Od trenutka otvaranja bočice (prvog uvođenja igle) do primjene cjepiva može proći	Neotvorena bočica: 2 godine kada se čuva na temperaturi od -25°C do -15°C. Može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićena od svjetla, tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 3 mjeseca. Otvorena bočica može se čuvati na temperaturi od 2°C – 8°C tijekom najviše

	najviše 48 sati u hladnjaku (2°C – 8°C). Unutar tog razdoblja cjepivo se može čuvati i koristiti na temperaturama do 30°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 6 sati	6 sati ili ostati na sobnoj temperaturi (od najviše 25°C) tijekom najviše 3 sata.
--	--	---

4.8. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi cjepiva protiv bolesti COVID-19

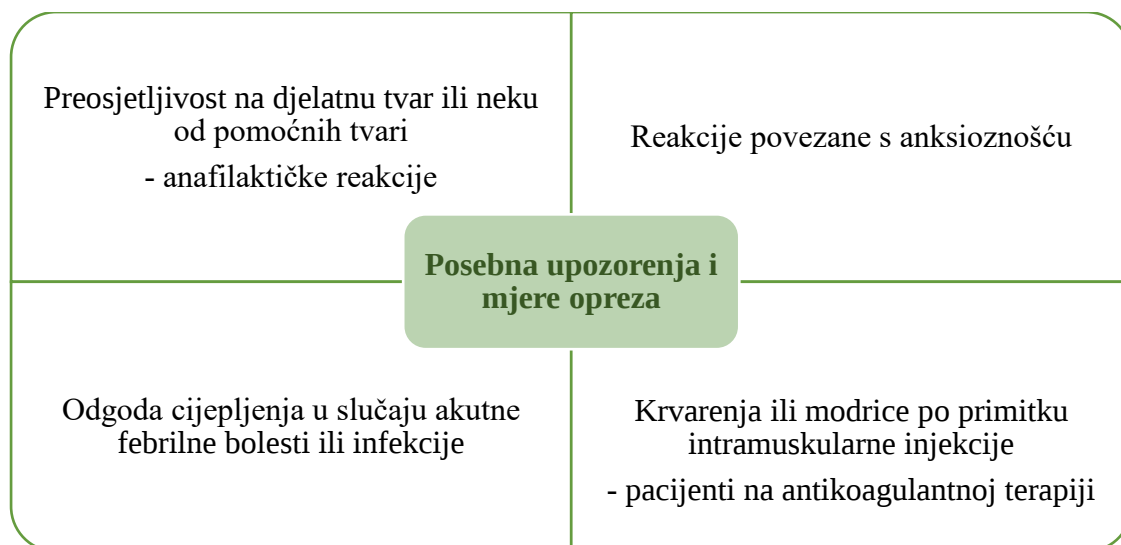
Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari predstavlja kontraindikaciju za primjenu ovih cjepiva. Najučestalija preosjetljivost odnosi se na polisorbate te polietilenglikole u sastavu pomoćnih tvari. U RH, moguće je testiranje na ovu vrstu preosjetljivosti u Zavodu za Kliničku farmakologiju KBC-a Zagreb. Prethodna neposredna alergijska reakcija na bilo koje drugo cjepivo ili parenteralno primjenjene lijekove predstavlja mjeru predostrožnosti, ali ne i kontraindikaciju za ovo cijepljenje. Takve osobe mogu se cijepiti, no važno je pružiti savjetovanje o mogućem riziku od razvoja teške alergijske reakcije te odvagati rizike i koristi cijepljenja. Nakon cijepljenja osobu treba promatrati 30 minuta.

Zabilježeni su slučajevi **anafilaktičke reakcije** nakon primjene dostupnih cjepiva. Potrebno je uvijek osigurati odgovarajuću medicinsku pomoć i nadzor cijepljene osobe. Neposredna alergijska reakcija na cjepivo obuhvaća pojavu znakova ili simptoma koji upućuju na prosjetljivost, a to su: anafilaksija, urtikarija, angioedem te respiratorni arrest. Ovi simptomi mogu se pojaviti nekoliko sati od primjene samog cjepiva. Svaku cijepljenu osobu potrebno je promatrati najmanje 15 minuta, a osobe koje su imale anafilaktičku reakciju na prvu dozu cjepiva ne smije se dati druga doza.

Reakcije povezane s anksioznošću također mogu nastati prilikom cijepljenja – hiperventilacija ili stresne reakcije, poput psihogenog odgovora. Mjere opreza osigurati će izbjegavanje ozljeda zbog nesvjestice.

Kod osoba koje boluju od **akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije** potrebno je odgoditi cijepljenje. U slučaju manje infekcije i/ili manje povišene tjelesne temperature ono se može provesti.

Osobe koje primaju **antikoagulantnu terapiju ili one s trombocitopenijom ili nekim poremećajem u zgrušavanju krvi** mogu razviti krvarenja ili modrice po primitku intramuskularne injekcije (www.halmed.hr).



4.9. Sigurnosni profil

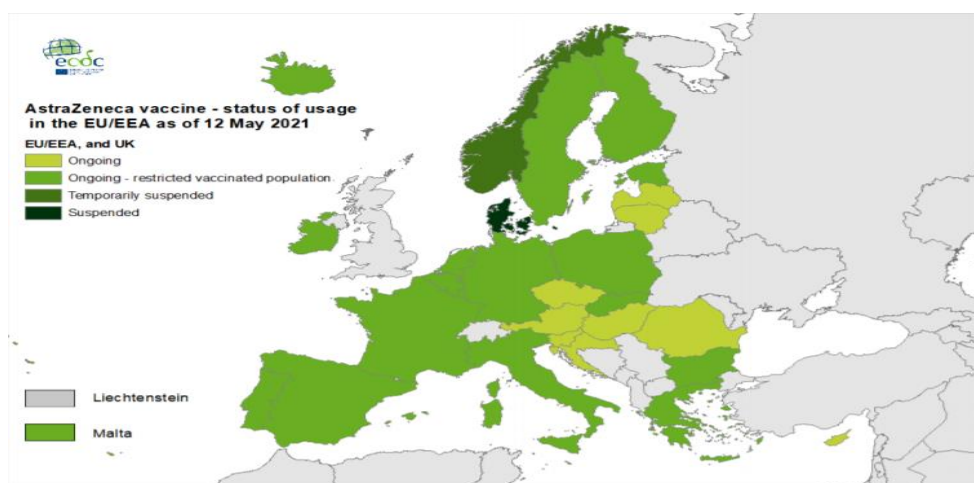
Najčešće zabilježene nuspojave su: bol na mjestu primjene injekcije, umor, glavobolja, mialgija i zimica, artralgija, pireksija (uključuje povišenu tjelesnu temperaturu i vrućicu > 38°C) i oticanje na mjestu primjene injekcije. Obično su blagog ili umjerenog intenziteta te su se u zabilježenim slučajevima povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Reaktogenost je općenito blaža i prijavljivala se s manjom učestalošću kod starijih odraslih osoba (>65 godina) (www.halmed.hr).

Za vektorska viralna cjepiva – Vaxzevria i Janssen, prijavljeni su teški i vrlo rijetki slučajevi tromboze u kombinaciji s trombocitopenijom nakon stavljanja cjepiva u promet. Slučajevi su uključivali vensku trombozu kao što je tromboza cerebralnih venskih sinusa, splanhnička venska tromboza, kao i arterijska tromboza. Većina dosad prijavljenih slučajeva dogodila se kod žena mlađih od 60 godina. Slučajevi su zabilježeni unutar 2 tjedna nakon što je osoba primila prvu dozu. Iskustva s drugom dozom zasad su ograničena. Ugrušci koji su povezani s ovim cjepivima imaju posebne karakteristike: pojavljuju se u neobičnim dijelovima tijela, poput mozga ili trbuha, i povezani su s niskom razinom trombocita, krvnih pločica koje sudjeluju u koagulaciji krvi. Daljnjom analizom pronađene su značajke stanja nazvanog heparinom inducirana trombocitopenija (HIT), rijetke nuspojave koja se ponekad viđa kod ljudi koji su uzimali antikoagulans heparin 1,2,3 - iako primatelji cjepiva nisu uzimali taj lijek.

Smatra se da pokrenuti imunosni odgovor dovodi do atipičnog poremećaja poput trombocitopenije izazvane heparinom. Proučava se moguća povezanost s polimorfizmom gena koji kodiraju za Fc receptore imunskog sustava. U ovom trenutku nije moguće identificirati određene čimbenike rizika no izmijenjene su i dopunjene kontraindikacije za cijepljenje cjepivima AstraZeneca te Johnson&Johnson. Sada uključuju pojedince koji imaju povijest prethodne epizode heparin-inducirane trombocitopenije i tromboze (HITT ili HIT tip 2) (www.nature.com). Zdravstveni radnici trebaju uputiti pacijente da zatraže liječničku pomoć u slučaju pojave:

- simptoma krvnih ugrušaka kao što su otežano disanje, bol u prsima, oticanje nogu, trajna bol u trbuhu
- neuroloških simptoma kao što su jake i trajne glavobolje te zamagljen vid
- petehija na mjestu cijepljenja

Do 4.4.2021. u Ujedinjenom Kraljevstvu primjenjeno je ukupno 18 milijuna doza Vaxzevria cjepiva. Ukupno 30 slučajeva rijetkih krvnih ugrušaka te posljedičnih 7 smrti povezano je s primjenom istog. Iako su EMA i WHO potvrdili odustnost potpunih dokaza o povezanosti ovih događaja, Njemačka i Nizozemska prestale su cjepivo primjenjivati u populaciji mlađoj od 60 godina. Dana 18. ožujka 2021., na temelju preliminarnih procjena slučajeva, EMA je zaključila da, unatoč mogućim vezama, blagodati Vaxzevrije u prevenciji bolesti COVID-19 i s njom povezanim rizicima od hospitalizacije i smrti, nadilaze rizike od nuspojava (www.ema.europa.eu). Na slici 14 prikazan je status korištenja cjepiva Vaxzevria na teritoriju Europske ekonomske zone od 12.05. ove godine.



Slika 14. Status korištenja cjepiva Vaxzevria na teritoriju Europske ekonomske zone

(Izvor: European Center for Disease Prevention and Control)

4.10. Cijepljenje specifičnih populacija

Starija populacija

Rizik od teškog oblika COVID-19 bolesti i smrti naglo raste s godinama zbog čega je vrlo važno procjepljivanje starije populacije. Djelotvornost i sigurnost cjepiva usporedivi su u svim dobnim skupinama, od 12 (Comirnaty) ili 18 godina starosti (Moderna, Vaxzevria, Janssen) pa nadalje bez gornje dobne granice. Iako osobe starije od 85 godina i vrlo oslabljene starije osobe nisu bile uključene u klinička ispitivanja, podaci o sigurnosti i imunogenosti dobiveni na velikoj skupini starije populacije ukazuju da koristi cijepljenja nadmašuju potencijalne rizike (www.halmed.hr).

Komorbidity

Povećan rizik obolijevanja od teškog oblika COVID-19 i smrti u uskoj je vezi s komorbiditetima koje pacijenti imaju prije infekcije ovim virusom. Cijepljenje se preporuča osobama za koje je utvrđen povećan rizik od razvitka teškog oblika bolesti. Komorbiditeti za koje se preporučuje prioritarno cijepljenje su: kronične respiratorne bolesti (atma, KOPB, kronični bronhitis i emfizem, cistična fibroza), kronične kardiovaskularne bolesti (kongenitalna bolest srca, hipertenzija, ishemijska bolest srca), kronična bolest jetre i bubrega, kronične neurološke bolesti (cerebralna paraliza, Downov sindrom, epilepsija, demencija, Parkinsonova bolest, multipla skleroza), dijabetes, imunosupresije (pacijenti podvrgnuti transplantaciji, pacijenti na kemoterapiji ili radioterapiji, oboljeli od virusa humane imunodefijencije, virusa hepatitisa B ili C), disfunkcija slezene, pretilost ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) te teška mentalna oboljenja (shizofrenija, bipolarni poremećaj). Ovi pacijenti predstavljaju prioritetne skupine za cijepljenje (www.anaphylaxis.org.uk).

Trudnoća i dojenje

Trudnice imaju veći rizik obolijevanja od težeg oblika SARS-Cov-2 bolesti, naspram žena reproduktivne dobi koje nisu trudne, što povećava rizik od prijevremenog poroda. Trenutno dostupni podaci o cijepljenju trudnica nisu dovoljni za procjenu učinkovitosti

dostupnih cjepiva protiv bolesti COVID-19 te njihovog sigurnosnog profila. U nedavno objavljenoj studiji iz SAD-a u kojoj je sudjelovalo 36 591 trudnica nisu pronađeni očiti sigurnosni signali među trudnicama koje su primale mRNA COVID-19 cjepiva. Daljnjim ispitivanjima ažurirati će se postojeći podaci i preporuke o cijepljenju. Zasad, Svjetska zdravstvena organizacija ne preporuča cijepljenje trudnica, osim ako korist za trudnicu ne premašuje potencijalne rizike koje cjepivo može donijeti. U trudnoći postoji predispozicija za razvoj tromboze te ju je teško razlučiti od tromboze i trombocitopenije uslijed cijepljenja cjepivom Vaxzevria. Iz tog razloga, mnoge zemlje EU odlučile su se ne primjenjivati Vaxzevria COVID-19 cjepivo trudnicama. Međutim, procjena rizika i koristi na pojedinačnoj razini, kao i dostupnost drugih cjepiva, treba uzeti u obzir.

Primjer trudnice kojoj će se ponuditi cijepljenje te s njom razmotriti benefite koje ono za nju donosi, pritom je upoznavši s nedostatnim informacijama o sigurnosti i učinkovitosti, jest trudnica s kroničnim srčanim oboljenjem.

Ako žena otkrije da je trudna nakon što je započela proces cijepljenja, može dovršiti cijepljenje tijekom trudnoće istim cjepivom (osim ako nije kontraindicirano). Alternativno, cijepljenje treba predložiti što je prije moguće nakon trudnoće.

Učinkovitost cjepiva kod dojilja bit će slična kao i kod drugih odraslih osoba. No, ne postoje podaci o sigurnosti cjepiva za samu dojilju ili o učinku cjepiva na dojenče. U ovom trenutku nije poznato izlučuju li se cjepiva u mlijeko majke. Ako dojilja pripada nekoj od skupina kojoj se preporučuje cijepljenje, primjerice zdravstvenim radnicima, potrebno joj je ponuditi cijepljenje (www.halmed.hr; www.gov.uk).

Imunokompromitirani pacijenti

Imunokompromitirane osobe spadaju u skupinu kojoj se preporučuje cijepljenje te se mogu cijepiti. Imunosni odgovor ovih pacijenata je smanjen što može dovesti i do smanjene učinkovitosti samog cjepiva. HIV pozitivni pacijenti koji primaju učinkovitu antiretrovirusnu terapiju također pripadaju skupini kojoj se preporuča cijepljenje (www.halmed.hr).

Djeca

Klinička ispitivanja cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa tek su započela kod djece stoga postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti i imunogenosti u ovoj skupini. Djeca i mladi imaju vrlo nizak rizik od razvoja teškog oblika bolesti ili smrti uslijed SARS-CoV-2 virusa u usporedbi s odraslima što je još jedan razlog zašto se cjepiva protiv COVID-19 u praksi ne preporučuju djeci i mladima mlađim od 16 godina.

Ograničeni podaci ukazuju da djeca s neurološkim komorbiditetima mogu biti u većem riziku od razvoja teškog oblika bolesti. S obzirom na vrlo visok rizik od izloženosti infekcijama i epidemijama u institucijama poput škola ili bolnica, cijepljenje se može razmotriti za djecu s teškim neuralnim poteškoćama koja često obolijevaju od rekurentnih infekcija respiratornog trakta i koji često provode vrijeme u specijaliziranim ustanovama za njegu djece s posebnim potrebama. Dostupni su sigurnosni podaci o Pfizer/BioNTech Comirnaty cjepivu za djecu u dobi od 12 godina nadalje, pa djecu s posebnim potrebama ove dobi treba uzeti u obzir za cijepljenje ovim cjepivom. Ako cjepivo Comirnaty nije dostupno, Moderna mRNA cjepivo može se koristiti kao drugi izbor. Proizvođač Pfizer/BioNTech objavio je početak razvoja i proizvodnje posebnih serija cjepiva za djecu od 12 do 16 godina životne starosti (www.gov.uk).

Preboljen SARS-CoV-2

Osobe koje su već preboljele infekciju SARS-CoV-2 virusom, prema provedenim istraživanjima, stječu imunost u trajanju od 6 mjeseci od početne infekcije. U ovom razdoblju pojava opetovane simptomatske infekcije iznimno je rijetka. Uzimajući to u obzir, pojedinci s pozitivnim testom na SARS-CoV-2 virus u prethodnih 6 mjeseci, cijepljenje mogu odgoditi do kraja tog razdoblja. Kod oboljelih pacijenata koji su u svrhu liječenja primili monoklonska protutijela ili rekonvalescentnu plazmu, sa cijepljenjem će pričekati 90 dana kako bi se izbjegao utjecaj primjenjenih protutijela na imunosni odgovor prouzrokovan cijepljenjem.

4.11. Odgovori na često postavljana pitanja pacijenata

Alergičan/na sam na penicilin. Mogu li se cijepiti dostupnim cjepivima?

Alergija na penicilin nije kontraindikacija za primjenu Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca ili Johnson&Johnson cjepiva te se osobe s alergijom na penicilin mogu cijepiti.

Imam alergiju na lateks. Hoće li šprica sa cjepivom sadržavati lateks?

Ne, prema proizvođačima, nijedno od dostupnih cjepiva ne sadrži lateks. Čepovi bočica u kojima se isporučuju cjepiva sadrže sintetske gume, no ne i suhe prirodne gume poput lateksa.

Alergičan/na sam na jaja. Sadrže li ih COVID-19 cjepiva?

Niti jedno od dostupnih cjepiva ne zadrži jaja te alergija na jaja ne predstavlja kontraindikaciju za cijepljenje ovim cjepivima.

Postoji li povećani rizik za pacijente s astmom pri cijepljenju protiv bolesti COVID-19?

Ne postoji povećani rizik. Međutim, važna je dobra kontrola astme u tjednima prije cijepjenja (baš kao i kod svih ostalih cjepiva).

Imam tešku alergiju na hranu. Znači li to da ne mogu primiti cjepivo protiv COVID-19?

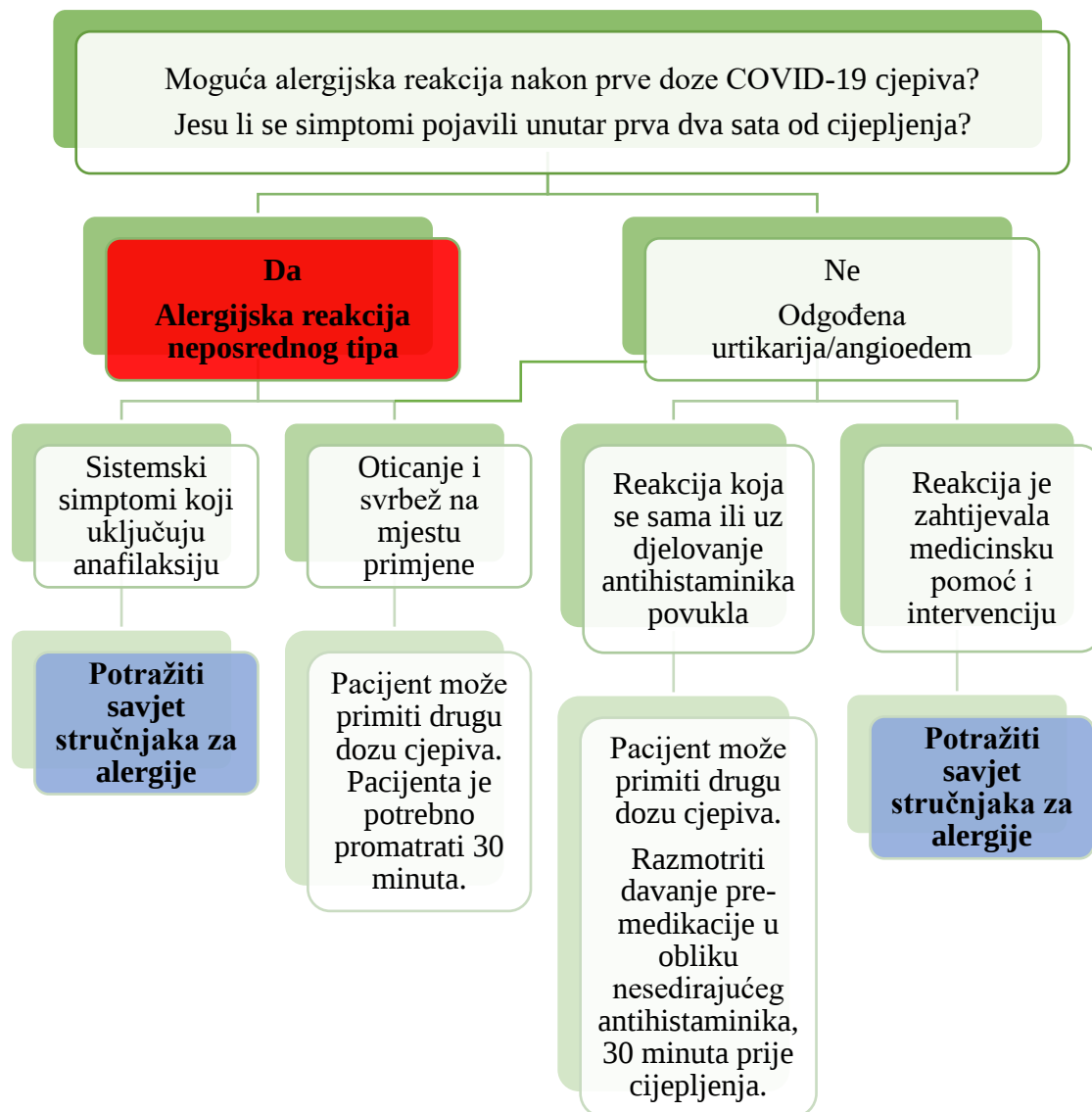
Pacijenti s prethodnom poviješću alergijskih reakcija na sastojke cjepiva ne bi ga smjeli primiti, no oni s bilo kojim drugim alergijama (poput alergije na hranu) mogu primiti cjepivo.

Mogu li se cijepiti osobe koje su pretrpile anafilaksiju na otrov insekata?

Mogu. Alergijske reakcije uslijed uboda ili ugriza insekata nisu kontraindikacija za primjenu dostupnih cjepiva protiv infekcije SARS-CoV-2 virusom.

Imao/la sam alergijsku reakciju na prvu dozu cijepljenja protiv COVID-19. Trebam li primiti i drugu dozu?

Britansko društvo za alergiju i kliničku imunologiju (British Society for Allergy & Clinical Immunology, BSACI) savjetovalo je da bi osobe koje su imale reakciju na prvu dozu cjepiva COVID-19 mogle dobiti drugu dozu cjepiva. Na slici 15 prikazan je dijagram tijeka obrade pacijenata koji su imali alergijsku reakciju na prvu dozu COVID-19 cjepiva.



Slika 15. Dijagram tijeka obrade pacijenata koji su imali alergijsku reakciju na prvu dozu COVID-19 cjepiva

(Izvor, preuzeto i prilagođeno s: <https://www.anaphylaxis.org.uk>)

Sastojci pojedinih cjepiva su polietilenglikol (PEG) i polisorbat 80. Koliko često se javlja alergija na njih i jesu li sadržani u svim odobrenim cjepivima protiv bolesti COVID-19?

Cjepiva koja sadrže glasničku RNA, Pfizer/BioNTech i Moderna, sadrže polietilenglikol (PEG). PEG-ovi (također poznati kao makrogoli) skupina su poznatih alergena koji se često nalaze u lijekovima, mnogim proizvodima za kućanstvo i kozmetici. Lijekovi koji sadrže polietilenglikole uključuju neke laksative, depo injekcije steroida, lijekove u farmaceutskom obliku tableta te pripravke za crijeva koji se koriste u kolonoskopiji. Alergije na PEG su rijetke, ali predstavljaju kontraindikaciju za primjenu ovih dvaju cjepiva. Cjepiva proizvođača AstraZeneca/Oxford i Johnson&Johnson ne sadrže PEG, ali sadrže srodni spoj - polisorbat 80. Pojedinci s alergijom na PEG također mogu biti alergični na polisorbat 80 koji se koristi u lijekovima i prehrambenim proizvodima, a prisutan je u formulacijama monoklonskih protutijela. Neka cjepiva protiv gripe sadrže polisorbat 80 te će pacijenti koji su tolerirali takva cjepiva moći primiti i cjepiva AstraZeneca/Oxford ili Johnson&Johnson.

Iskusio/la sam anafilaksiju s neposrednim početkom pri uzimanju hrane ili identificiranog lijeka. Mogu li se cijepiti?

Cijepljenje se može normalno nastaviti za pojedince koji su iskusili:

- prethodnu alergijsku reakciju (uključujući anafilaksiju) na hranu, ubod insekata i većinu lijekova (gdje je okidač identificiran)
- alergije u obiteljskoj anamnezi
- prethodnu ne-sistemska reakciju na cjepivo
- preosjetljivost na nesteroidne protuupalne lijekove (primjerice ibuprofen, acetilsalicilnu kiselinu)
- mastocitozu

Iskusio/la sam anafilaksiju pri cijepljenju protiv drugih zaraznih bolesti. Hoće li mi se isto dogoditi i pri cijepljenju protiv COVID-19 bolesti?

Potrebno je poduzeti posebne mjere opreza pri cijepljenju osoba koje u svojoj anamnezi imaju anafilaksiju na cjepivo, injektirani pripravak protutijela ili lijek koji sadrži PEG. Međutim, ako

cjepivo (koje je uzrokovalo reakciju) nije sadržavalo polisorbat 80, nema kontraindikacije za primjenu dostupnih cjepiva u prevenciji koronavirusa te se ona mogu koristiti.

- uputiti pacijenta na razgovor sa stručnjakom za alergije, razmotriti mogućnost alergije na PEG
- pacijenta je potrebno promatrati 30 minuta nakon cijepljenja
- moguće je primijeniti antihistaminik 30 minuta prije primitka cjepiva, no to može prikriti početne simptome reakcije

Alergičan/na sam na ribu i pročitao/la sam da se skvalen, sastojak ulja jetre morskog psa, koristi u nekim cjepivima. Sadrže li cjepiva protiv COVID-19 skvalen i predstavlja li to rizik za mene?

Točno je da se skvalen koristi kao sastojak nekih cjepiva. To je visokopročišćeni polinezasićeni ugljikovodik, ne sadrži proteine koji uzrokuju alergijski odgovor. Skvalen ne predstavlja prijetnju za pacijente koji su alergični na ribu. Odobrena COVID-19 cjepiva ne sadrže skvalen te nema razloga za sumnju da će nauditi osobama alergičnima na ribu.

Imam alergiju na hranu i nosim adrenalinske automatske injektore. Trebam li ih donijeti na svoj termin cijepljenja?

Svi ljudi koji nose adrenalin trebaju sa sobom ponijeti svoja dva automatska injektora gdje god idu. Anafilaksija uzrokovana cjepivom izuzetno je rijetka te je medicinsko osoblje zaduženo za primjenu cjepiva upućeno u metode pomoći pacijentu u slučaju anafilaktičke reakcije.

S obzirom na razvoj novih cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa, postoji li razlog za čekanje drugog cjepiva? Hoće li i nadolazeća cjepiva biti prikladna za osobe s alergijama?

Trenutno su u razvoju mnoga cjepiva protiv bolesti COVID-19, a nekoliko ih je u završnoj fazi ispitivanja i vjerojatno će postati dostupnima tijekom sljedećih mjeseci. Svako od cjepiva je različito te su korištene različite tehnologije pri njihovom razvoju i proizvodnji. Tek kada cjepivo bude odobreno od strane regulatornih agencija javnost će imati potpuni uvid u sastav samog cjepiva. Tada će struka sa sigurnošću moći odrediti njihovu sigurnost i primjerenost za pojedine skupine pacijenata kao što su primjerice pacijenti s alergijama

(www.anaphylaxis.org.uk). U tablici 9 prikazan je postupak obrade i cijepljenja za osobe s alergijama u svojoj anamnezi.

Tablica 9. Cijepljenje osoba s alergijama u anamnezi

	Nastaviti s cijepljenjem	Posebne mjere opreza	Kontraindikacije
Karakteristike pacijenta	• prethodna alergijska reakcija (uključujući anafilaksiju) na hranu, ubode insekata i većinu lijekova (gdje je okidač identificiran) • alergije u obiteljskoj anamnezi • prethodna ne-sistemska reakciju na cjepivo • mastocitoza	• povijest neposrednih anafilaksija na višestruke, različite klase lijekova uz neidentificirane okidače (moguća alergija na PEG) • povijest anafilaksije na cjepivo, ubrizgani pripravak protutijela ili pripravke koji sadrže PEG (neki laksativi, depo-injekcije steroida) • idiopatske anafilaksije	• prethodna sistemska alergijska reakcija na COVID-19 cjepivo • za mRNA cjepiva – prethodna alergijska reakcija na neko od dostupnih mRNA cjepiva • prethodna alergijska reakcija na neki od sastojaka cjepiva, primjerice polietilenglikol
Radnje	• normalno nastaviti s cijepljenjem, prema lokalnim uputama	• potražiti savjet stručnjaka za alergije, razmotriti moguću alergiju na PEG • u slučaju cijepljenja pacijenta promatrati 30 minuta • moguće odabrati premedikaciju antihistaminikom (može doći do maskiranja simptoma alergijske reakcije)	• cijepljenje se neće provesti • konzultacija s alergologom

5. ZAKLJUČAK

Cijepljenje, kao jedno od najvećih znanstvenih dostignuća dvadesetog stoljeća, omogućuje prevenciju nastanka te širenja teških zaraznih oboljenja, štiti integritet i neometano funkcioniranje zdravstvenih sustava, a ono najvažnije - predstavlja najvrijedniji oblik zaštite zdravlja pojedinca i društva. Usprkos brojnim dosadašnjim znanjima i terapijskim mogućnostima, novim tehnologijama, sveukupnom napretku društva i sofisticiranosti zdravstvenih sustava pandemija SARS-CoV-2 virusa uzela je mnoge ljudske živote i iza sebe ostavila narušeno zdravlje milijuna ljudi. Dostupna cjepiva protiv bolesti COVID-19, iznjedrena iz nadljudskih napora znanosti i tehnologije, neupitno predstavljaju spas od širenja potentnog SARS-CoV-2 virusa. Uzevši u obzir razmjer ove pandemije, njen snažan utjecaj na život ljudi – njihovo zdravlje i svakodnevnicu, funkcioniranje zdravstvenih i obrazovnih sustava, ekonomiju, trgovinu i putovanja, a poznavajući sigurnosni profil pojedinih cjepiva, zaključak je nedvojbjen – koristi primjene cjepiva i procjepljivanja stanovništva uvelike nadmašuju njene rizike. Pravaoljanim informiranjem pacijenata, poznavanjem njihove anamneze i postojećih komorbiditeta uz praćenje datih smjernica, zdravstveni radnici svojim će pacijentima prenijeti znanje, razrješiti njihove nedoumice, potaknuti ih i ohrabriti na cijepljenje, a sve u svrhu konačnog cilja – zaštite javnog zdravlja i ljudskih života.

6. LITERATURA

Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens*, 2020, 9, 331.

Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.*, 2020, 4, 407-412.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biokemija. Zagreb, Školska knjiga, 2013, str. 107.

Blakney AK, Ip S, Geall AJ. An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. *Vaccines*, 2021, 9, 97.

Cagigi A, Loré K. Immune Responses Induced by mRNA Vaccination in Mice, Monkeys and Humans. *Vaccines*, 2021, 9, 61.

Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2018, 17, 261–279.

Prahlad J, Struble LR, Lutz WE, Wallin SA, Khurana S, Schnaubelt A, Broadhurst MJ, Bayles KW, Borgstahl GEO. Bacterial expression and purification of functional recombinant SARS-CoV-2 spike receptor binding domain. *BioRxiv*, 2021.

Skvrce NM. COVID 19 cjepiva iz regulatorne perspektive. Webinar „Vrhunski hrvatski stručnjaci o cijepljenju protiv COVID-19“, Zagreb, 2021.

Skvrce NM. Indikacije, kontraindikacije i mjere opreza. Webinar „Vrhunski hrvatski stručnjaci o cijepljenju protiv COVID-19“, Zagreb, 2021.

Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines*, 2014, 2, 624-641.

Vince A. COVID-19, pet mjeseci kasnije. *Liječnički vjesnik*, 2020, 3-4, 55-63.

Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2020.

Zeng Q, Langereis MA, van Vliet ALW, Huizinga EG, de Groot RJ. Structure of coronavirus hemagglutinin-esterase offers insight into corona and influenza virus evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105, 9065–9069.

A Guide to Vaccine Development & Immunization, 2020., <https://lubrizolcdmo.com/>, pristupljeno 12.05.2021.

About the Oxford COVID-19 vaccine, 2020., <https://www.research.ox.ac.uk>, pristupljeno 25.04.2021.

AstraZeneca's Covid vaccine brought in \$275 million in 2021 first-quarter revenue, 2021., <https://qz.com>, pristupljeno: 05.05.2021.

COVID-19, 2020., <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 20.03.2021.

COVID-19 Greenbook chapter 14a, 2021., <https://www.gov.uk>, pristupljeno: 26.05.2021.

Covid-19 Vaccines and Allergies, 2021., <https://www.anaphylaxis.org.uk>, pristupljeno: 26.05.2021.

COVID vaccines and blood clots: five key questions, 2021., <https://www.nature.com>, pristupljeno: 15.05.2021.

COVID-19 vaccines, 2021., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno: 01.03.2021.

COVID-19 vaccine tracker, 2020., <https://vac-lshtm.shinyapps.io>, pristupljeno: 05.02.2021.

COVID-19 Vaccines: Viral Vector-based Vaccines, 2021., <https://www.publichealthontario.ca>, pristupljeno: 25.04.2021.

Explained: a visual guide to how the Pfizer Covid-19 vaccine works, 2020., <https://www.irishtimes.com>, pristupljeno 01.04.2021.

Increase in vaccine manufacturing capacity and supply for COVID-19 vaccines from AstraZeneca, BioNTech/Pfizer and Moderna, 2021., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno: 05.05.2021.

Johnson & Johnson Halt Isn't Just A U.S. Problem, 2021., <https://www.npr.org>, pristupljeno: 07.05.2021.

Johnson & Johnson pledges 400M single-dose COVID-19 vaccines to African Union, 2021., <https://www.fiercepharma.com>, pristupljeno: 07.05.2021.

Johnson & Johnson Announces European Commission Approval of Agreement to Supply 200 Million Doses of Janssen's COVID-19 Vaccine Candidate, 2021., <https://www.jnj.com/> pristupljeno: 07.05.2021.

Mehanizmi djelovanja, kemijski sastav i reverzni inženjering Biontech Pfizer cjepiva - 1. i 2. dio, 2021., <https://www.bug.hr>, pristupljeno 05.03.2021.

Mehanizmi djelovanja, kemijski sastav i inženjering covid-cjepiva - 3. dio: komparativna cjepologija, 2021., <https://www.bug.hr>, pristupljeno 07.03.2021.

Moderna increases minimum 2021 Covid vaccine production by 20% to 600 million doses, 2021., <https://www.cnbc.com>, pristupljeno: 24.04.2021.

mRNA Vaccines, 2021., <https://biontech.de>, pristupljeno 19.04.2021.

Overview of EU/EEA country recommendations on COVID-19 vaccination with Vaxzevria, and a scoping review of evidence to guide decision-making, 2021., <https://www.ecdc.europa.eu>, pristupljeno: 24.05.2021

Pfizer and BioNtech ramp up COVID-19 vaccine production to 2.5 billion doses, 2021., <https://www.biopharma-reporter.com>, pristupljeno: 27.04.2021.

Pushing boundaries to deliver COVID-19 vaccine across the Globe, 2021., <https://www.astrazeneca.com>, pristupljeno: 03.05.2021.

Q&As on COVID-19 and related health topics, 2020., <https://www.who.int>, pristupljeno 02.04.2021.

SARS-CoV-2 Variants, 2020., <https://www.who.int>, pristupljeno 02.04.2021.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Comirnaty, INN-COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside-modified), 2020., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno: 05.04.2021.

Sažetak opisa svojstava lijeka: COVID-19 Vaccine Moderna, INN-COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified), 2021., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno: 22.04.2021.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]), 2021., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno: 03.05.2021.

Sažetak opisa svojstava lijeka: COVID-19 Vaccine Janssen, INN-Ad26.COV2-S, recombinant, 2021., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno: 07.05.2021.

Sve što trebate znati o cjepivima, 2019., <https://recipe-cpsa.com>, pristupljeno: 04.04.2021.

The Facts About the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, 2021., <https://www.pfizer.com>, pristupljeno 05.04.2021.

Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines, 2021., <https://www.cdc.gov>, pristupljeno 23.04.2021.

U.S. to distribute 11 million Johnson & Johnson COVID-19 shots next week - White House, 2021., <https://www.reuters.com>, pristupljeno: 15.05.2021.

Utrošena milijunta doza cjepiva!, 2021., <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 10.05.2021.

Vaccine Manufacturing Issues Force Moderna to Cut Supplies to Canada, U.K., 2021.,
<https://www.wsj.com>, pristupljeno 29.04.2021.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Pandemijsko širenje zaraze koronavirusom uzrokovalo je globalnu krizu obilježenu velikim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. Bolest COVID-19, uzrokovana SARS-CoV-2 virusom, može prouzročiti smrt ili pojavu daljnjih bolesti s još uvijek nepoznatim posljedicama na zdravlje ljudi svake životne dobi, uključujući i inače zdrave pojedince bez komorbiditeta. Zbog svega navedenog javila se hitna potreba za sigurnim i djelotvornim cjepivom kao glavnog sredstva prevencije bolesti COVID-19 i zaštite zdravlja, posebice zdravstvenih djelatnika te rizičnih skupina poput starijih osoba i kroničnih bolesnika. Dosadašnji istraživački napori i globalna koordinacija rezultirali su brzim razvojem cjepiva kandidata i započinjanjem kliničkih ispitivanja na ljudima. Istraživanje, razvoj te proizvodnja cjepiva protiv bolesti COVID-19 uključivale su konvencionalne tehnologije cjepiva kao što su virusni vektori, ali znanost svjedoči renesansi na polju RNA tehnologije cjepiva. Tehnologija temeljena na viralnim vektorima postala je uvriježen dio genske terapije i terapije karcinoma. Viralni vektor je bezopasni, oslabljeni virus koji je modificiran kako bi služio kao sustav isporuke genetičke upute u ljudske stanice koje će prema toj informaciji proizvoditi protein patogena od interesa i tako potaknuti stvaranje imunosnog odgovora te imunosne memorije. Nova tehnologija te zamisao korištenja mRNA kao cjepiva ili lijeka zapravo je prilično jednostavna: u stanicu je moguće unijeti laboratorijski proizvedenu mRNA koja donosi preciznu uputu stanici pacijenta za proizvodnjom proteina koji mogu spriječiti, liječiti ili izliječiti bolest. Trenutno postoji 320 kandidata za cjepivo protiv infekcije SARS-CoV-2 virusom, dok ih je 97 uključeno u klinička ispitivanja.

U ovom radu nalazi se pregled odobrenih cjepiva u prevenciji širenja SARS-CoV-2 virusa na području Europske Unije. U Europskoj uniji, pa tako i u Republici Hrvatskoj, odobrenje za stavljanje u promet imaju trenutno četiri cjepiva: cjepivo Comirnaty, cjepivo COVID-19 Vaccine Moderna, cjepivo Vaxzevria i cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen. Jednako kao i svi ostali lijekovi, cjepiva protiv bolesti COVID-19 razvijaju se na način da ispunjavaju stroge zakonske zahtjeve farmaceutske kakvoće, sigurnosti primjene i učinkovitosti. S obzirom na tehnologiju njihove proizvodnje, sastav i posebnosti objedinjene su upute te smjernice za procjepljivanje specifičnih populacija poput osoba starijih od 65 godina, trudnica i dojilja, djece i imunokompromitiranih pacijenata. Aktualnost teme te iznimno brz i učinkovit odgovor znanosti na zahtjeve pandemije sa sobom povlači bezbroj pitanja. U ovom radu pruženi su odgovori na često postavljena pitanja pacijenata, s kojima će se susretati farmaceuti i medicinsko osoblje, a na njih moraju biti spremni sa sigurnošću odgovoriti.

The pandemic spread of coronavirus infection has caused a global crisis accompanied by major health, social and economic impact. COVID-19 disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, can cause death or the onset of further diseases with as yet unknown effects on the health of people of all ages, including otherwise healthy individuals without any comorbidities. Due to all obvious reasons, there was an urgent need for a safe and effective vaccine as the main tool for COVID-19 disease prevention and health protection, especially for health professionals and risk groups such as the elderly and the chronically ill. Last research efforts and global coordination have resulted in the rapid development of the candidate vaccine and the initiation of clinical trials in humans. Research, development, and production of COVID-19 vaccines have included conventional vaccine technologies such as viral vectors, but science is witnessing a renaissance in the field of RNA vaccine technology. Technology based on viral vectors has become a standard part of gene therapy and cancer therapy. A viral vector is a harmless, attenuated virus that has been modified to serve as a system for delivering genetic instruction to human cells that, according to that information, will produce a pathogen protein of interest and thus stimulate the immune response and immune memory. The new technology and the idea of using mRNA molecule as a vaccine or medicine is actually quite simple: it is possible to introduce laboratory-produced mRNA into a cell that provides precise guidance to the patient's cell to produce proteins that can prevent, treat or cure the disease. There are currently 320 candidates for the SARS-CoV-2 virus vaccine, while 97 are included in clinical trials.

This thesis provides an overview of approved vaccines for the prevention of the spread of SARS-CoV-2 virus in the European Union. There are currently four vaccines approved for sales and distribution in the European Union, including the Republic of Croatia: Comirnaty, COVID-19 Vaccine Moderna, Vaxzevria and COVID-19 Vaccine Janssen. Like all other medicines, COVID-19 vaccines are developed in a way that meets the strict legal requirements of pharmaceutical quality, safety and efficacy. This paper serves combined instructions and guidelines for vaccination of specific populations such as persons over 65 years of age, pregnant and lactating women, children and immunocompromised patients, with regard to the technology of different vaccine production, composition and specifics. Vitality of the topic and the extremely fast and effective response of science to the demands of this pandemic entails countless questions. This paper provides answers to frequently asked questions, which will be met by pharmacists and medical staff, who must be ready to answer them with certainty and take away patient's fears and doubts regarding vaccination.

**8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA
KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD**

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primjenjenu farmaciju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

PRIMJENA CJEPIVA U PREVENCIJI BOLESTI COVID-19

Dora Tešić

SAŽETAK

Pandemijsko širenje zaraze koronavirusom uzrokovalo je globalnu krizu obilježenu velikim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. Bolest COVID-19, uzrokovana SARS-CoV-2 virusom, može prouzročiti smrt ili pojavu daljnjih bolesti s još uvijek nepoznatim posljedicama na zdravlje ljudi svake životne dobi, uključujući i inače zdrave pojedince bez komorbiditeta. Zbog svega navedenog javila se hitna potreba za sigurnim i djelotvornim cjepivom kao glavnog sredstva prevencije bolesti COVID-19 i zaštite zdravlja, posebice zdravstvenih djelatnika te rizičnih skupina poput starijih osoba i kroničnih bolesnika. Dosadašnji istraživački naponi i globalna koordinacija rezultirali su brzim razvojem cjepiva kandidata i započinjanjem kliničkih ispitivanja na ljudima. Istraživanje, razvoj te proizvodnja cjepiva protiv bolesti COVID-19 uključivale su konvencionalne tehnologije cjepiva kao što su virusni vektori, ali znanost svjedoči renesansi na polju RNA tehnologije cjepiva. Tehnologija temeljena na viralnim vektorima postala je uvriježen dio genske terapije i terapije karcinoma. Viralni vektor je bezopasni, oslabljeni virus koji je modificiran kako bi služio kao sustav isporuke genetičke upute u ljudske stanice koje će prema toj informaciji proizvoditi protein patogena od interesa i tako potaknuti stvaranje imunosnog odgovora te imunosne memorije. Nova tehnologija te zamisao korištenja mRNA kao cjepiva ili lijeka zapravo je prilično jednostavna: u stanicu je moguće unijeti laboratorijski proizvedenu mRNA koja donosi preciznu uputu stanici pacijenta za proizvodnjom proteina koji mogu spriječiti, liječiti ili izliječiti bolest. Trenutno postoji 320 kandidata za cjepivo protiv infekcije SARS-CoV-2 virusom, dok ih je 97 uključeno u klinička ispitivanja.

U ovom radu nalazi se pregled odobrenih cjepiva u prevenciji širenja SARS-CoV-2 virusa na području Europske Unije. U Europskoj uniji, pa tako i u Republici Hrvatskoj, odobrenje za stavljanje u promet imaju trenutno četiri cjepiva: cjepivo Comirnaty, cjepivo COVID-19 Vaccine Moderna, cjepivo Vaxzevria i cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen. Jednako kao i svi ostali lijekovi, cjepiva protiv bolesti COVID-19 razvijaju se na način da ispunjavaju stroge zakonske zahtjeve farmaceutske kakvoće, sigurnosti primjene i učinkovitosti. S obzirom na tehnologiju njihove proizvodnje, sastav i posebnosti objedinjene su upute te smjernice za procjepljivanje specifičnih populacija poput osoba starijih od 65 godina, trudnica i dojilja, djece i imunokompromitiranih pacijenata. Aktualnost teme te iznimno brz i učinkovit odgovor znanosti na zahtjeve pandemije sa sobom povlači bezbroj pitanja. U ovom radu pruženi su odgovori na često postavljena pitanja pacijenata, s kojima će se susretati farmaceuti i medicinsko osoblje, a na njih moraju biti spremni sa sigurnošću odgovoriti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 58 stranica, 15 grafičkih prikaza, 9 tablica i 47 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: SARS-CoV-2, COVID-19, prevencija, cjepivo

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Živka Juričić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Jasna Jablan, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Center of Applied Pharmacy
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

USE OF VACCINES IN THE PREVENTION OF COVID-19 DISEASE

Dora Tešić

SUMMARY

The pandemic spread of coronavirus infection has caused a global crisis accompanied by major health, social and economic impact. COVID-19 disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, can cause death or the onset of further diseases with as yet unknown effects on the health of people of all ages, including otherwise healthy individuals without any comorbidities. Due to all obvious reasons, there was an urgent need for a safe and effective vaccine as the main tool for COVID-19 disease prevention and health protection, especially for health professionals and risk groups such as the elderly and the chronically ill. Last research efforts and global coordination have resulted in the rapid development of the candidate vaccine and the initiation of clinical trials in humans. Research, development, and production of COVID-19 vaccines have included conventional vaccine technologies such as viral vectors, but science is witnessing a renaissance in the field of RNA vaccine technology. Technology based on viral vectors has become a standard part of gene therapy and cancer therapy. A viral vector is a harmless, attenuated virus that has been modified to serve as a system for delivering genetic instruction to human cells that, according to that information, will produce a pathogen protein of interest and thus stimulate the immune response and immune memory. The new technology and the idea of using mRNA molecule as a vaccine or medicine is actually quite simple: it is possible to introduce laboratory-produced mRNA into a cell that provides precise guidance to the patient's cell to produce proteins that can prevent, treat or cure the disease. There are currently 320 candidates for the SARS-CoV-2 virus vaccine, while 97 are included in clinical trials. This thesis provides an overview of approved vaccines for the prevention of the spread of SARS-CoV-2 virus in the European Union. There are currently four vaccines approved for sales and distribution in the European Union, including the Republic of Croatia: Comirnaty, COVID-19 Vaccine Moderna, Vaxzevria and COVID-19 Vaccine Janssen. Like all other medicines, COVID-19 vaccines are developed in a way that meets the strict legal requirements of pharmaceutical quality, safety and efficacy. This paper serves combined instructions and guidelines for vaccination of specific populations such as persons over 65 years of age, pregnant and lactating women, children and immunocompromised patients, with regard to the technology of different vaccine production, composition and specifics. Vitality of the topic and the extremely fast and effective response of science to the demands of this pandemic entails countless questions. This paper provides answers to frequently asked questions, which will be met by pharmacists and medical staff, who must be ready to answer them with certainty and take away patient's fears and doubts regarding vaccination.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 58 pages, 15 figures, 9 tables and 47 references. Original is in Croatian language.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, prevention, vaccine

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jasna Jablan, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2021.