

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivona Šaker

**COVID 19 – današnje mogućnosti liječenja**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

## **Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija**

Mentor rada: prof. dr. sc. Iveta Merćep, dr. med., specijalist internist i klinički farmakolog

Specijalistički rad obranjen je dana 12. 06. 2024. godine u 12:00 sati, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić
2. prof. dr. sc. Iveta Merćep
3. nasl. doc. dr. sc. Ivana Samardžić

Rad ima 71 list.

Rad je predan na ocjenu Vijeću za specijalističke studije Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, radi stjecanja akademskog naziva Sveučilišni magistar kliničke farmacije.

*Veliko hvala prof. dr. sc. Iveti Merćep na susretljivosti i pomoći prilikom izrade ovog specijalističkog rada i odabiru teme specijalističkog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na potpori i razumijevanju koje su mi pružili tijekom ovog specijalističkog studija i izrade specijalističkog rada.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je pregledno prikazati današnje terapijske mogućnosti u prevenciji i liječenju bolesti COVID-19 i značajne znanstvene spoznaje vezano za njihovu djelotvornost i sigurnost.

**Materijali i metode:** U tu svrhu korištena je trenutno dostupna stručna i znanstvena literatura te publikacije baza lijekova Europske agencije za lijekove i Agencije za lijekove i medicinske proizvode u Hrvatskoj te drugi raspoloživi izvori u razdoblju od pojave pandemije 2019. do rujna 2023.

**Rezultati:** Pregledno su prikazani cjepiva (mRNA, proteinska, vektorska ili inaktivirana cjepiva) i lijekovi (antivirusna monoklonska protutijela, oralni antivirusni lijekovi, imunomodulatori, antiviroci za sistemsku primjenu) koji su trenutno odobreni za prevenciju i liječenje COVID-19 bolesti.

**Zaključak:** Zahvaljujući iznimnim naporima stručne i znanstvene javnosti od proglašenja pandemije COVID-19 u ožujku 2020., danas postoje učinkovita cjepiva i lijekovi protiv bolesti COVID-19 s prihvatljivim sigurnosnim profilom.

Cjepiva protiv bolesti COVID-19 su prošla kroz opsežna klinička ispitivanja koja su uključivala desetke tisuća ispitanika kako bi se osigurala njihova sigurnost i učinkovitost. Na temelju tih podataka dobili su regulatorno odobrenje za stavljanje u promet.

Kontinuiranim istraživanjem i razvojem cjepiva, danas postoje i prilagođena cjepiva koja pružaju bolju zaštitu protiv prevladavajućih varijanti virusa SARS-CoV-2.

Dok su COVID-19 cjepiva primarno dizajnirana za prevenciju bolesti COVID-19, danas su dostupni lijekovi koji se mogu koristiti za liječenje već zaraženih pojedinaca virusom SARS-CoV-2 i tako doprinosti u kontroli i smanjenju napredovanja bolesti odmah nakon njihove primjene.

Budući da je situacija s bolesti COVID-19 dinamična, ključno je pratiti najnovije smjernice i preporuke zdravstvenih regulatornih tijela i stručnjaka o najnovijim informacijama o liječenju i prevenciji bolesti COVID-19.

## **SUMMARY**

**Objectives:** The goal of this thesis is to present an overview of today's therapeutic possibilities in the prevention and treatment of COVID-19 and significant scientific knowledge related to their efficacy and safety.

**Materials and methods:** For this purpose, currently available professional and scientific literature, including publications of the European Medicines Agency and the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia drug database and other available sources were examined in the period from the pandemic onset in 2019 until September 2023.

**Results:** Vaccines (mRNA, protein, vector or inactivated vaccines) and medicinal products (antiviral monoclonal antibodies, oral antiviral medicinal products, immunomodulators, antivirals for systemic use) that are currently approved for the prevention and treatment of COVID-19 disease are presented in one place.

**Conclusion:** Due to the exceptional efforts of the professional and scientific public from the declaration of the COVID-19 pandemic in March 2020, today there are effective vaccines and medicinal products against COVID-19 disease with an acceptable safety profile. COVID-19 vaccines have gone through extensive clinical trials involving tens of thousands of participants to ensure their safety and efficacy. Based on these data, they received regulatory approval for their placement on the market.

Due to continuous vaccine research and development, there are now adapted vaccines that provide better protection against the prevailing variants of the SARS-CoV-2 virus.

While the COVID-19 vaccines are primarily designed for the prevention of COVID-19 disease, today's available medicinal products can be used to treat individuals already infected with the SARS-CoV-2 virus and thus contribute to controlling and reducing the progression of the disease immediately after their administration.

Since the situation with the COVID-19 disease is dynamic, it is crucial to follow the latest guidelines and recommendations from health authorities and experts regarding the latest information on COVID-19 treatment and prevention.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>1</b>
1.1 KORONAVIRUSI I KLASIFIKACIJA.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA SARS-CoV-2.....	2
1.3. GENOMSKA STRUKTURA SARS-CoV-2.....	3
1.4. PATOFIZIOLOGIJA SARS-CoV-2.....	5
1.5. IMUNOSNI ODGOVOR I CITOKINSKA OLUJA.....	6
1.6. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZI SARS-CoV-2.....	9
1.7. VARIJANTE KORONAVIRUSA.....	10
1.8. SUPORTIVNA TERAPIJA.....	11
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNAJNA O TEMI.....</b>	<b>13</b>
3.1 DOSADAŠNJE SPOZNAJE O PRIMJENI CJEPIVA PROTIV BOLESTI COVID-19.....	14
3.2 DOSADAŠNJE SPOZNAJE O PRIMJENI LIJEKOVA PROTIV BOLESTI COVID-19.....	16
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>18</b>
4.1. CJEPIVA PROTIV SARS-CoV-2.....	18
4.2. mRNA CJEPIVA.....	19
4.2.1. COMIRNATY, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (mRNA, MODIFICIRANIH NUKLEOZIDA).....	21
4.2.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	21
4.2.1.2. Djelotvornost i sigurnost.....	22
4.2.2. SPIKEVAX, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (mRNA, MODIFICIRANI NUKLEOZID).....	24
4.2.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	24
4.2.2.2. Djelotvornost i sigurnost.....	25

4.3. CJEPIVA TEMELJENA NA PROTEINIMA.....	26
4.3.1. NUVAXOVID, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (REKOMBINANTNO, ADJUVANTIRANO).....	26
4.3.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	26
4.3.1.2. Djelotvornost i sigurnost cjepiva.....	27
4.3.2. VIDPREVTYN BETA, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (REKOMBINANTNO, ADJUVANTIRANO).....	29
4.3.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	29
4.3.2.2. Djelotvornost i sigurnost.....	29
4.3.3 BIMERVAX, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (REKOMBINANTNO, ADJUVANTIRANO).....	30
4.3.3.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	30
4.3.3.2. Djelotvornost i sigurnost.....	30
4.4. CJEPIVA S VIRUSNIM VEKTOROM.....	31
4.4.1. VAXZEVRIA, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (REKOMBINANTNO).....	31
4.4.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	31
4.4.1.2. Djelotvornost i sigurnost.....	32
4.4.2. JCOVDEN, CJEPIVO PROTIV BOLESTI COVID-19 (REKOMBINANTNO).....	34
4.4.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	34
4.4.2.2. Djelotvornost i sigurnost.....	35
4.5. INAKTIVIRANA CJEPIVA.....	36
4.5.1. VALNEVA, CJEPIVO PROTIV BOLESTI COVID-19 (INAKTIVIRANO, ADJUVANTIRANO).....	36
4.5.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	36
4.5.1.2. Djelotvornost i sigurnost.....	37
4.6. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE BOLESTI COVID-19.....	39
4.6.1. ANTIVIRUSNA MONOKLONSKA PROTUTIJELA.....	39
4.6.1.1. REGDANVIMAB.....	40
4.6.1.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	40
4.6.1.1.2. Djelotvornost i sigurnost.....	41
4.6.1.2. KASIRIVIMAB/IMDEVIMAB.....	42



4.6.1.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	42
4.6.1.2.2. Djelotvornost i sigurnost.....	43
4.6.1.3. SOTROVIMAB.....	44
4.6.1.3.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	44
4.6.1.3.2. Djelotvornost i sigurnost.....	45
4.6.1.4. TIKSAGEVIMAB/CILGAVIMAB.....	46
4.6.1.4.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	46
4.6.1.4.2. Djelotvornost i sigurnost.....	46
4.6.2. ORALNI ANTIVIRUSNI LIJEKOVI.....	47
4.6.2.1. NIRMATRELVIR/RITONAVIR.....	49
4.6.2.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	49
4.6.2.1.2. Djelotvornost i sigurnost.....	49
4.6.3. IMUNOMODULATORI.....	49
4.6.3.1. TOCILIZUMAB.....	49
4.6.3.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	49
4.6.3.1.2. Djelotvornost i sigurnost.....	51
4.6.3.2. ANAKINRA.....	51
4.6.3.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	51
4.6.3.2.2. Djelotvornost i sigurnost.....	51
4.6.4. ANTIVIROTICI ZA SISTEMSKU PRIMJENU.....	53
4.6.4.1. REMDESIVIR.....	53
4.6.4.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije.....	53
4.6.4.1.2. Djelotvornost i sigurnost.....	54
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>56</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>57</b>
<b>7. POPIS SKRAĆENICA.....</b>	<b>68</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>71</b>



# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. KORONAVIRUSI I KLASIFIKACIJA

Koronavirusi su virusi koji pripadaju porodici *Coronaviridae* (potporodica *Coronavirinae*), red *Nidovirales*. Ovaj virus ima šiljke nalik kruni na njihovoj vanjskoj površini ('corona' je latinska riječ za krunu), stoga je nazvan koronavirus. Koronavirusi se obično šire među ljudima, pticama i drugim sisavcima te uzrokuju respiratorne, neurološke, crijevne i jetrene bolesti. Identificirano je sedam tipova ljudskih koronavirusa koji mogu inficirati ljude i manifestirati se u rasponu od blagog oblika bolesti ili prehlade do teških ili smrtonosnih infekcija. Među njima, četiri ljudska koronavirusa uključujući HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 i HCoV-NL63 sporadično se pripisuju infekcijama sličnim uobičajenim prehladama, a u rijetkim slučajevima mogu uzrokovati ozbiljne infekcije kod dojenčadi, adolescenata i starije populacije.

Preostala tri koronavirusa uzrokuju teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa (SARS-CoV), bliskoistočni respiratorni sindrom koronavirusa (MERS-CoV) i teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa 2 (SARS-CoV-2). Mogu utjecati na donje dišne puteve i izazvati teški respiratorni poremećaj i upalu pluća u ljudi.

Koronavirusi su pozitivni, jednolančani RNA virusi, promjera od oko 125 nm, koji sadrže između 20 000 i 32 000 nukleotidnih sekvenci.

Na osnovu genomske strukture, koronavirusi su podijeljeni u 4 podskupine: alfa, beta, gama i delta koronavirusa. Koronavirusi iz roda alfa i beta inficiraju samo sisavce što općenito uzrokuje respiratorne bolesti u ljudi i gastroenteritis u drugih životinja. Druge dvije podskupine iz roda gama i delta koronavirusa inficiraju ptice i sisavce.

Od spomenutih sedam ljudskih koronavirusa, HCoV-229E i HCoV-NL63 su alfa koronavirusi, dok su HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 beta koronavirusi [1].

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA SARS-CoV-2

Skupina lokalnih zdravstvenih radnika je početkom prosinca 2019. prijavila simptome nalik upali pluća nepoznatog uzroka koji su epidemiološki bili povezani s tržištem morskih plodova u gradu Wuhan (kineskoj provinciji Hubei).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 7. siječnja 2020. privremeno nazvala infekciju 2019-novim koronavirusom (2019-nCoV) kojeg je Međunarodni odbor za taksonomiju virusa (engl. *International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) 11. veljače 2020. preimenovao u SARS-CoV-2 i istoga dana je bolest uzrokovana SARS-CoV-2 nazvana COVID-19 (engl. *coronavirus disease-19*, COVID-19). Dana 30. siječnja 2020. SZO je proglasila izbijanje 2019-nCoV kao javnozdravstveno hitno stanje od međunarodnog značaja (engl. *Public Health Emergency of International Concern*, PHEIC), a 11. ožujka 2020. je bolest COVID-19 proglašena pandemijom.

Smatra se da SARS-CoV-2 potječe od šišmiša na temelju njegove sličnosti s koronavirusima šišmiša. Genom SARS-CoV-2 dijeli 96,2 % sličnosti s koronavirusom šišmiša Bat-CoV-RaTG13, 79,5 % sa SARS-CoV i oko 50 % sličnosti sa genomom MERS-CoV.

Obzirom na životinjsko porijeklo virusa, može se prenositi sa životinje na životinju, životinje na čovjeka i s čovjeka na čovjeka.

Virus se među ljudima širi poglavito respiratornim kapljicama koje nastaju kihanjem ili kašljanjem zaražene osobe, a moguć je i prijenos putem kontaminiranih površina koje su došle u kontakt s kapljicama sekreta. Prijenos putem aerosola nastaje kašljanjem ili kihanjem kad kapljica s virusom ulaze u sluznicu nosa, oka i usta ljudi koji se nalaze u blizini [1].

Asimptomatske osobe mogu prenijeti virus, a najveći broj novih infekcija se dogodi kad su prisutne visoke koncentracije virusa u sekretima gornjih dišnih puteva, na zadnji dan inkubacije i prvi dan pojave simptoma [2]. Medijan razdoblja inkubacije u osoba koje razviju simptome je otprilike 4 do 5 dana, a njih 97,5 % ima simptome unutar 11,5 dana nakon infekcije [3]. Sljedeći

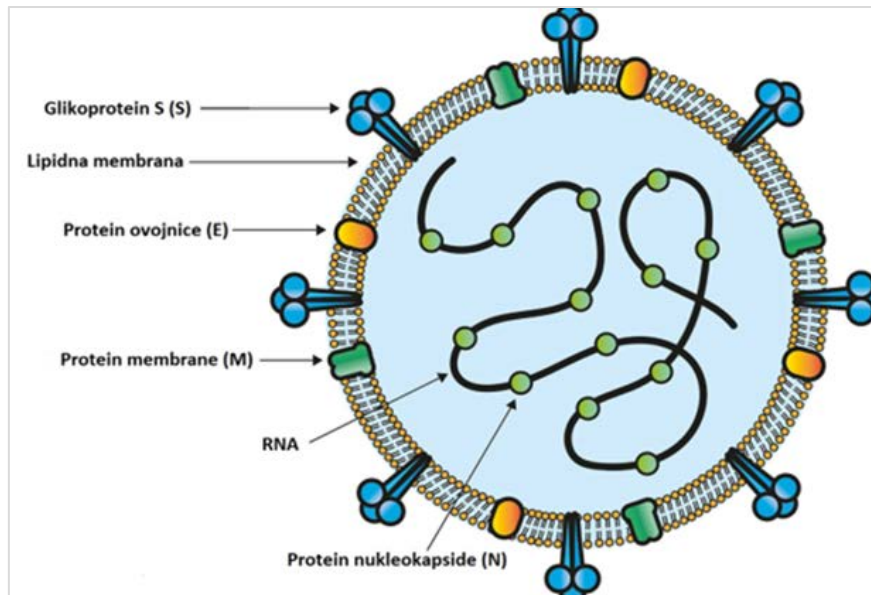
čimbenici rizika identificirani su u razvoju teškog i kritičnog oblika bolesti COVID-19: starost, muški spol, prateći komorbiditeti kao što su hipertenzija, dijabetes, pretilost, kronične bolesti pluća, bolesti srca, bolesti jetre i bubrega, tumori, trudnoća, klinički očite imunodeficijencije, lokalne imunodeficijencije kao što je rana sposobnost izlučivanja interferona tipa I [4]. U vrijeme pisanja ovog rada, pandemija COVID-19 zahvatila je 231 zemalja i teritorija širem svijeta i prouzročila 6 916 368 smrtnih slučajeva od ukupno 695 451 498 zaraženih ljudi [5].

### **1.3. GENOMSKA STRUKTURA SARS-CoV-2**

Ljudski koronavirusi kao što su SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 dijele nekoliko zajedničkih strukturnih karakteristika koronavirusa.

Od ukupno 45 726 jednolančanih pozitivnih molekula RNA genomske sekvence 2019-nCoV koji su dostavljeni javnoj bazi podataka za praćenje virusa GISAID (engl. *Global initiative on sharing all influenza data*, GISAID), jedan od prvih tri 2019 - nCoV genoma, odnosno, Wuhan/IVDC-HB-01/2019, sastojao se od 14 otvorenih okvira za čitanje (engl. *open reading frame*, ORF) koji kodiraju 27 proteina.

5'-kraj genoma sadrži ORF1ab i ORF1a gene koji kodiraju poliproteine replikaze pp1ab i pp1a. Oni se sastoje od 15 nestrukturnih proteina uključujući nsp1 do nsp10 i nsp12 do nsp16 koji su uključeni u transkripciju i replikaciju genoma 2019-nCoV i imaju neke od sljedećih funkcija: proteaze, RNA polimeraze, primaze, helikaze, metiltransferaze. 3'-kraj genoma uključuje četiri strukturna proteina, tj. nukleokapsid (engl. *nucleocapsid*, N), membranu (engl. *membrane protein*, M), ovojnicu (engl. *envelope*, E) i šiljak (engl. *spike*, S) kao i osam pomoćnih proteina (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b i orf14) [6, 7].

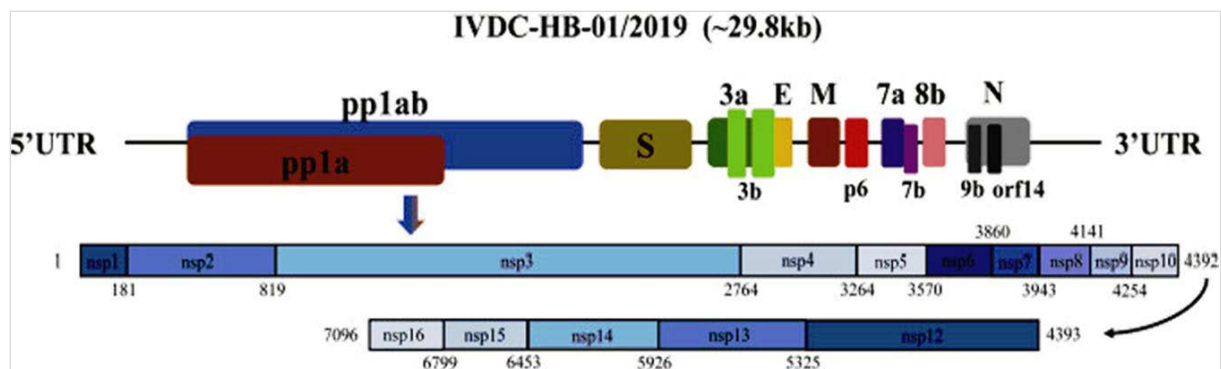


**Slika 1.** Strukturne karakteristike viriona SARS-CoV-2 [8].

Strukturni proteini i neki pomoćni proteini uključeni su u odgovor urođenog imunskog sustava domaćina. S protein je transmembranski glikoprotein i neophodan je za vezanje na receptor i ulazak virusa u stanice domaćina. Sadrži dvije podjedinice: S1 i S2. S1 podjedinica ima receptor-vezujuću domenu (engl. *receptor-binding domain*, RBD) koja je u interakciji s receptorom angiotenzin konvertirajućeg enzima stanice domaćina (engl. *angiotensin converting enzyme 2*, ACE-2). S2 podjedinica posreduje fuziju između virusnih i staničnih membrana domaćina.

S protein je važan cilj u razvoju cjepiva i lijekova jer prepoznaje receptore domaćina, sudjeluje u vezivanju virusa i ulasku u stanicu domaćina.

E protein je neophodan za unutarstanični transport i sastavljanje virusa, M protein ima svoju funkciju u sastavljanju virusa i morfogenezi, a N protein je važan za sintezu RNA [1]. Cijeli ciklus umnožavanje virusa se odvija u citoplazmi stanice gdje virus djeluje citotoksično [2].



**Slika 2.** Shematski prikaz genoma 2019-nCoV i kodiranih glavnih strukturalnih i nestrukturalnih proteina za soj IVDC-HB-01/2019 (HB01) [6].

#### 1.4. PATOFIZIOLOGIJA SARS-CoV-2

U respiratornom traktu, ACE-2 je izražen u epitelnim stanicama dušnika, bronha, alveola, alveolarnim monocitima, bronhijalnim seroznim žlijezdama i makrofagima [1].

Osim u respiratornom traktu, ACE-2 je izražen i u bubrezima, srcu, jetri, jeziku, jednjaku, ileumu, debelom crijevu, žučnom mjehuru, gušterači, dojčkama, jajnicima, maternici, placenti, testisima, epididimisu i mozgu i zato su mnogi organski sustavi osjetljivi na infekciju SARS-CoV-2 [9].

SARS-COV-2 virus nakon ulaska u ljudski organizam stupa u interakciju s ACE-2 receptorima, oslobađa svoju RNA unutar epitelnih stanica gdje se replicira i oslobađa za daljnju infekciju u susjedne stanice te se širi iz nosnog prolaza u alveolarno područje pluća.

Dolazi do poremećaja vaskularnog integriteta (povećane propusnosti i curenja), što uzrokuje plućni edem, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (engl. *diseminirana intravaskularna koagulacija*, DIC), plućnu ishemiju, hipoksično zatajivanje disanja i progresivno oštećenje pluća.

Nadalje, virus iz respiratornog trakta ulazi u krv putem inficiranih epitelnih stanica i putuje kroz različite dijelove tijela uključujući mozak, gastrointestinalni trakt, srce, bubrege i jetru što može dovesti do cerebralnog krvarenja, neuralnog poremećaja, ishemijskog moždanog udara, kome, paralize i na kraju smrti [6].

## 1.5. IMUNOSNI ODGOVOR I CITOKINSKA OLUJA

Prema dostupnim podacima, SARS-CoV-2 virus može inducirati urođeni, stanični i humoralni imunosni odgovor kod ljudi [6].

Urođeni imunosni sustav funkcionira kao prva linija obrane domaćina od SARS-CoV-2. Ograničava ulazak i replikaciju virusa, pomaže identificirati i ukloniti zaražene stanice te koordinirati i ubrzati razvoj adaptivne (stečene) imunosti. Urođene imunosne stanice, uključujući makrofage, monocite, dendritične stanice i neutrofile, induciraju upalne signalne putove i imunosne odgovore [10].

U normalnim uvjetima, stanice zaražene virusom uništavaju prirodne stanice (engl. *natural killer cells*, NK) koje pripadaju sustavu urođene imunosti i CD8<sup>+</sup> citolitičke T-stanice koristeći različite mehanizme kao što su sekrecija granulizina i perforina ili izravnu citotoksičnost. To dovodi do apoptoze stanica koje prezentiraju antigen (engl. *Antigen Presenting Cell*, APC) i srodnih citotoksičnih T-stanica kako bi se spriječila nepotrebna aktivacija nakon završetka antigenske aktivnosti.

Ako se antigenska stimulacija ponavlja, NK i citolitičke CD8<sup>+</sup> T-stanice više ne mogu lizirati zaražene stanice. To dovodi do nekontrolirane aktivacije urođenih i adaptivnih imunosnih stanica te nekontroliranog oslobađanja mnogih proupalnih citokina poput IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  i interferona- $\gamma$ . Prijavljeno je i oslobađanje kemokina poput MCP-1, IL-2, IL-7, TNF- $\alpha$ , G-CSF, MIP-1A, MCP-3 i IP-10. Takvo stanje uzrokuje citokinsku oluju koja može dovesti do višestrukog zatajenja organa i smrti zbog alveolarne disfunkcije i akutnog

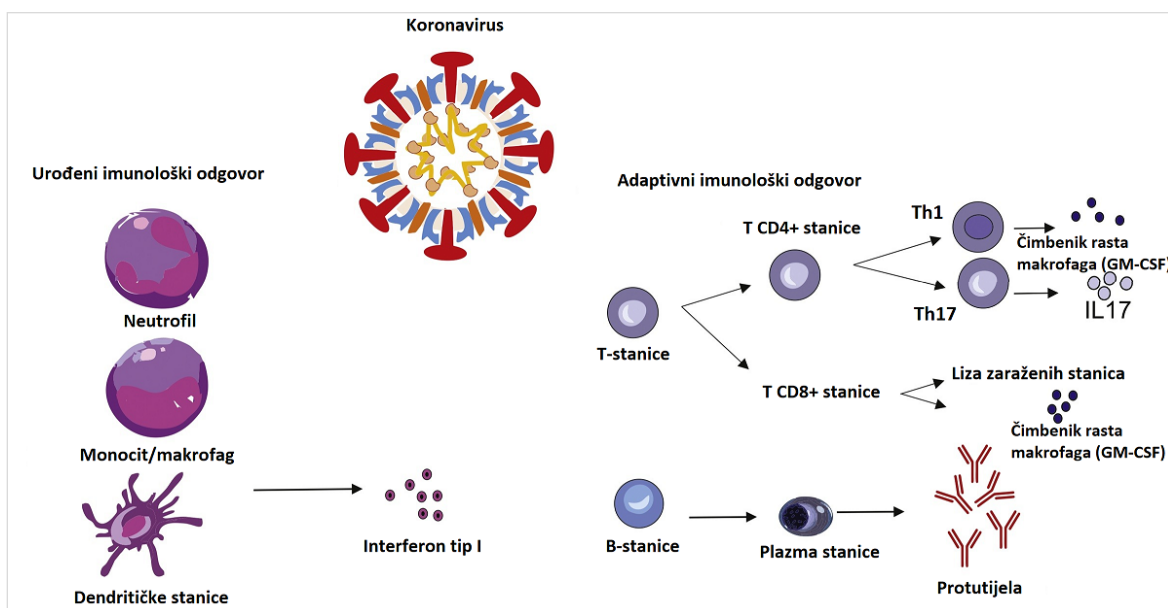


respiratornog distres sindroma (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) s hipoksičnim respiratornim zatajenjem [6,11].

Adaptivni imunski odgovor, druga linija obrane od virusa, uključuje antigen-specifično prepoznavanje virusnih epitopa i dvije grane imunskog sustava: humoralni imunitet i stanični imunitet. Humoralni imunitet uključuje neutralizirajuća protutijela koja vežu šiljasti protein SARS-CoV-2, a stanična imunost uključuje B-stanice i T-stanice specifične za virus koje osiguravaju dugotrajnu imunsku memoriju i brzo se šire nakon ponovnog izlaganja antigenu. B stanice proizvode protutijela, CD8+ T stanice izravno eliminiraju virusom zaražene stanice, a CD4+ T stanice pomažu u održavanju imunskih odgovora.

Dok neutralizirajuća protutijela imaju veliku ulogu u sprječavanju stjecanja infekcije, kombinacija humoralnog i staničnog imuniteta najvjerojatnije kontrolira replikaciju virusa i sprječava napredovanje do ozbiljne bolesti, hospitalizacije i smrti.

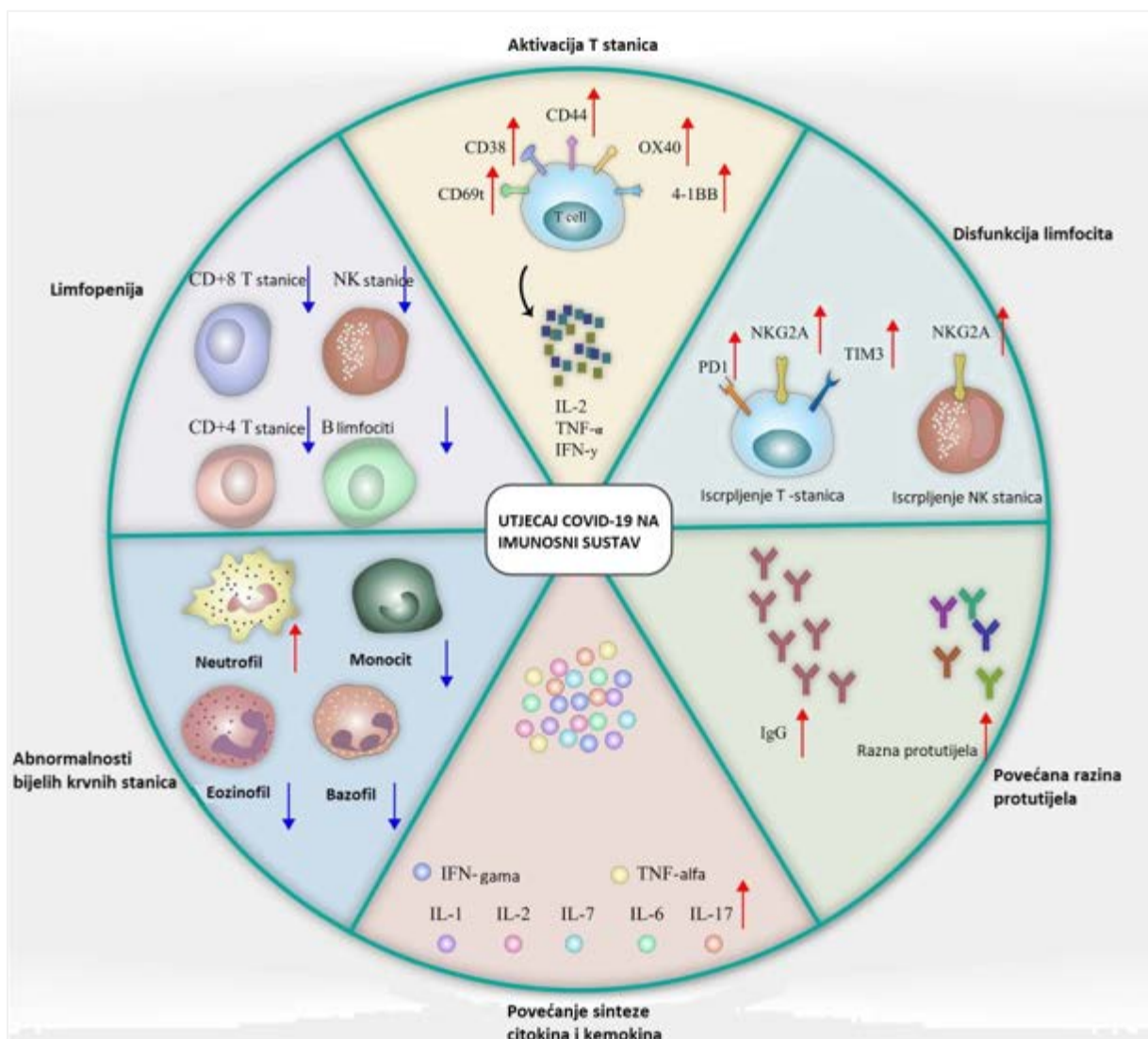
Visoko prenosive podvarijante SARS-CoV-2 u velikoj mjeri izbjegavaju neutralizirajuća protutijela i zato stanični imunitet može imati važnu ulogu u dugoročnoj zaštiti od teške bolesti COVID-19 [4].



**Slika 3.** Urođeni i adaptivni imunski odgovori protiv infekcije koronavirusom [13].

Nekontrolirani imunski odgovor povezan je s limfopenijom uz smanjenje broja T stanica i CD8+ T stanica, kao i NK stanica [14].

Rana dijagnoza citokinske oluje povezane s COVID-19 od posebne je važnosti jer kašnjenja u dijagnozi mogu dovesti do loših ishoda. Feritin (>250 ng/mL) i CRP (4.6mg/dL) su se pokazali kao važni pokazatelji akutne upale kod citokinske oluje povezane s COVID-19. Ne postoji jedinstveni patognomonični klinički nalaz ili laboratorijski test za dijagnosticiranje opasne citokinske oluje povezane s COVID-19 [11].



Slika 4. Imunopatologija COVID-19 [15].

## **1.6. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZI SARS-CoV-2**

Ozbiljnost infekcije SARS-CoV-2 virusom može varirati od asimptomatske do kritične bolesti. Klinička klasifikacija težine bolesti je važna jer daje naznake o prognozi i smrtnosti bolesti COVID-19.

Kod asimptomatske infekcije nema kliničkih znakova niti simptoma, a test lančane reakcije polimeraze (*engl. polymerase chain reaction, PCR*) na SARS-COV-2 je pozitivan. U blagoj fazi infekcije javljaju se simptomi akutne infekcije gornjeg respiratornog trakta, uključujući vrućicu, umor, mialgiju, kašalj, grlobolju i kihanje bez upale pluća. Umjerena infekcija uključuje upalu pluća, učestalu groznicu i kašalj, ponekad uz hripanje. [16].

U teškim slučajevima, brzina disanja bit će veća od 30 u minuti zbog dispneje, produktivnog kašalja, otežanog disanja i hipoksije. Ovi simptomi razvijaju se unutar 24 - 48 sati. Kritični stadij uključuje tešku upalu pluća, zatajenje respiratornog sustava, srčani zastoj ili višestruko zatajenje organa i dovodi do smrti [1].

Laboratorijski nalazi u hospitaliziranih pacijenata mogu uključivati limfopeniju, povišene razine D-dimera, laktat dehidrogenaze, C-reaktivnog proteina i feritina. Nalazi povezani s lošim ishodom uključuju povećanje broja bijelih stanica s limfopenijom, produljeno protrombinsko vrijeme i povišene razine jetrenih enzima, laktat dehidrogenaze, D-dimera, interleukina-6, C-reaktivnog proteina i prokalcitonina. [3].

## **1.7. VARIJANTE KORONAVIRUSA**

Većina mutacija koje se dogode pri umnažanju ne utječu na karakteristike virusa. Neke mutacije ili njihove kombinacije mogu dovesti do izmjene određenih karakteristika virusa koje omogućavaju veću prenosivost ili veći utjecaj na kliničku ili epidemiološku sliku [17].

Tako neke mutacije SARS-CoV-2 varijanti ciljaju S1 podjedinicu proteina šiljka, uz mutacije koje se već pojavljuju u RBD-u. To uzrokuje povećanu sklonost vezivanja virusa na ljudski ACE-2 receptor i povećani rizik od prijenosa virusa. Funkcija ovih mutacija je blokiranje vezivanja neutralizirajućih protutijela na RBD receptore proteina šiljka. [18].

Ovisno o utjecaju neke mutacije na virus, dobivene varijante dijelimo na varijante koje izazivaju zabrinutost (engl. *variant of concern*, VOC), varijante od značaja (engl. *variant of interest*, VOI) i varijante pod nadzorom (engl. *variants under monitoring*).

Varijante koje izazivaju zabrinutost su one varijante za koje postoje jasni dokazi o značajnom utjecaju na prijenos, težinu bolesti ili imuni odgovor te postoji vjerojatnost da će imati utjecaj na epidemiološku situaciju u EU/EEA.

Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (eng. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) je 3. ožujka 2023. deeskalirao BA.2, BA.4 i BA.5 omikron varijante sa svog popisa varijanti koji izazivaju zabrinutost, budući da ove roditeljske linije više nisu bile u opticaju.

Varijante od značaja ukazuju na značajan utjecaj na prijenos i težinu bolesti kroz epidemiološke i *in-vitro* pokazatelje. U vrijeme pisanja ovog rada, aktualne cirkulirajuće podvarijante soja omikron, koje su kategorizirane kao varijante od značaja, bile su XBB.1.5 i BA.2.75. Naposljetku, za varijante pod nadzorom postoje indikacije da dijele svojstva slična onima koje nose VOC, ali su dokazi za to slabi ili još ne postoje detaljne analize od strane ECDC [17].

## **1.8. SUPORTIVNA TERAPIJA**

Simptomatska terapija COVID-19 temelji se na terapiji kisikom koja predstavlja glavnu intervenciju liječenja bolesnika s teškom infekcijom. Mehanička ventilacija može biti potrebna

u slučajevima zatajenja respiratornog sustava, dok je hemodinamska podrška neophodna za liječenje septičkog šoka.

SZO je 28. siječnja 2020. objavila smjernice koje su izvedene iz znanstvenih dokaza prijašnjih liječenja epidemija HCoV-a. Temelji se na mjerama za prepoznavanje i razvrstavanje bolesnika s teškom akutnom respiratornom bolešću, strategijama za prevenciju i kontrolu infekcija, ranoj suportivnoj terapiji i praćenju, smjernicama za laboratorijsku dijagnostiku, liječenju respiratornog zatajenja i ARDS-a, upravljanju septičkim šokom, prevenciji komplikacija i razmatranjima za trudnice.

Među tim preporukama nalaze se smjernice za liječenje respiratornog zatajenja, uključujući zaštitnu mehaničku ventilaciju i nazalni kisik visokog protoka (engl. *high-flow nasal oxygen*, HFNO) ili neinvazivnu ventilaciju (engl. *non-invasive ventilation*, NIV) [1].

Smjernice temeljene na dokazima utemeljile su mnoge zemlje i stručna društva, uključujući smjernice koje redovito ažurira Nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH) [19].

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

U prosincu 2019. teška akutna respiratorna bolest uzrokovana novim virusom SARS-CoV-2 tzv. bolest COVID-19 ili koronavirusna bolest pojavila se u Kini i ubrzo počela širiti cijelim svijetom. Svjetska zdravstvena organizacija je 11. ožujka 2020. proglasila globalnu pandemiju bolesti COVID-19.

Cilj ovoga rada je pregledni prikaz terapijskih mogućnosti koje danas postoje u prevenciji i liječenju bolesti COVID-19 na području Europske unije i značajnih znanstvenih spoznaja vezano za njihovu sigurnost i djelotvornost.

### **3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O**

#### **TEMI**

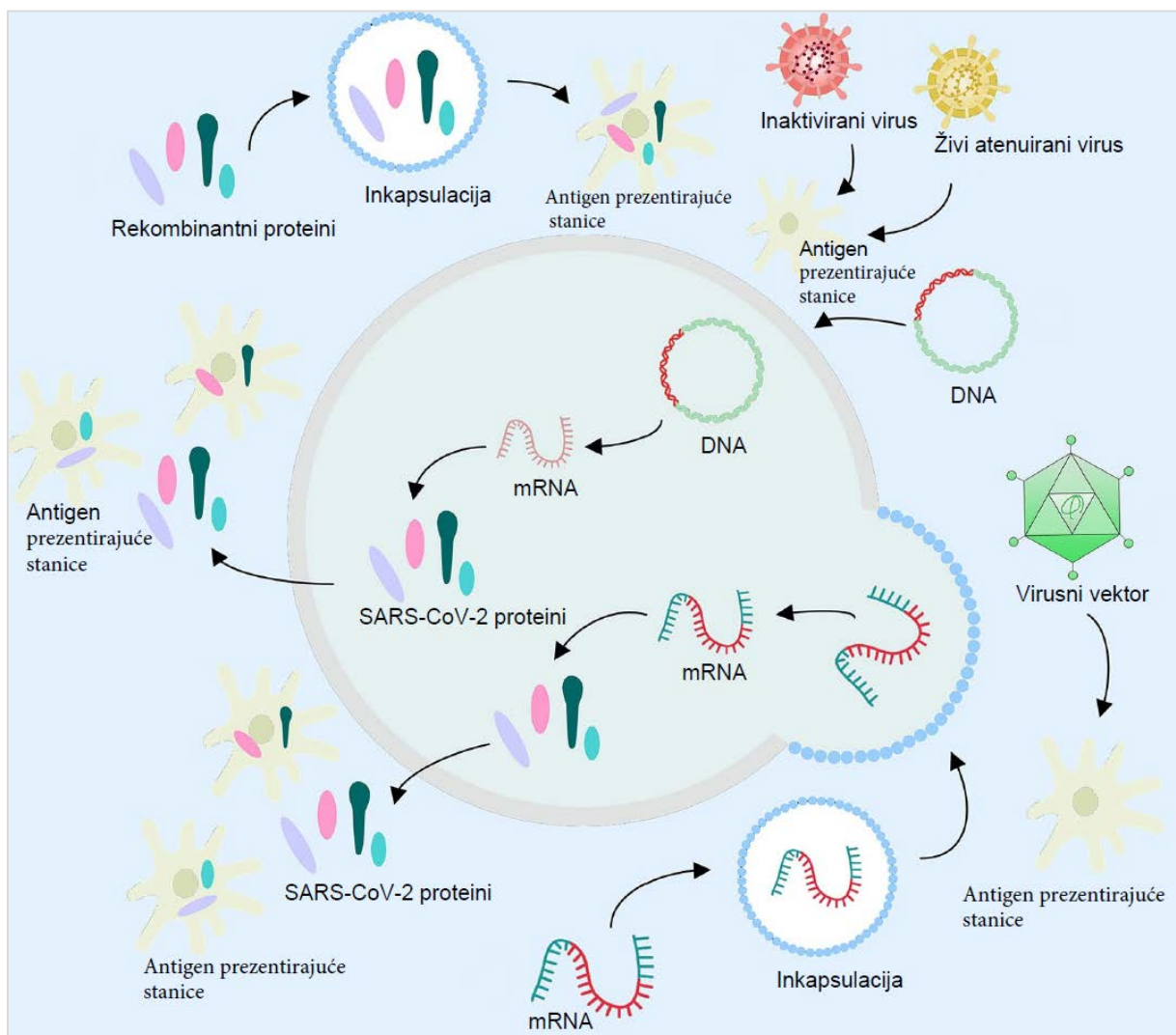
Pregled cjepiva i lijekova za prevenciju i liječenje bolesti COVID-19 odobrenih u Europskoj uniji napravljen je pretraživanjem baza podataka i publikacija dostupnih na mrežnim stranicama Europske Agencije za lijekove (eng. *European Medicines Agency*, EMA) i Agencije za lijekove i medicinske proizvode u Hrvatskoj (HALMED).

U radu se također koristila trenutno dostupna stručna i znanstvena literatura te medicinske bibliografske baze podataka PubMed (Medline) u razdoblju od pojave pandemije 2019. do rujna 2023. pretraživanjem ključnih riječi: SARS-CoV-2, COVID-19, COVID-19 vaccines, COVID-19 treatments.

Prikupljeni podaci su sistematično prikazani, a obuhvaćaju i klinička ispitivanja o djelotvornosti i sigurnosti cjepiva i lijekova protiv bolesti COVID-19.

### 3.1 DOSADAŠNJE SPOZNAJE O PRIMJENI CJEPIVA PROTIV BOLESTI COVID-19

Optimalna strategija za okončanje pandemije je razvoj visokoučinkovitog cjepiva protiv COVID-19. Aktivna komponenta cjepiva je antigen koji može izazvati specifičan imunosni odgovor u tijelu. Tijekom razvoja cjepiva protiv COVID-19, odabir učinkovitih antigena omogućit će ljudskom tijelu da potakne humoralnu i staničnu imunost ili obje. Protein šiljka SARS-CoV-2 virusa je glavna meta imunosnog sustava domaćina i iz tog razloga optimalni kandidat za razvoj cjepiva. Strukturni i nestrukturni proteini SARS-CoV-2 su također kandidati za antigene za razvoj cjepiva protiv COVID-19 [20].





**Slika 5.** Uloga različitih antigena u imunosnom odgovoru protiv COVID-19: rekombinantni protein, inaktivirani virus, živi atenuirani virus, DNA, virusni vektor, mRNA [20].

Pokazalo se da cjepiva smanjuju i smrtnost i učestalost teških oblika bolesti COVID-19 i temeljno su oružje u borbi protiv SARS-CoV-2. Međutim, pojava novih podvarijanti virusa još uvijek predstavlja izazov imunosnoj zaštiti i naglašava potrebu za platformama cjepiva koje mogu pokrenuti dugotrajniji imunosni odgovor [21].

Nekoliko je studija pokazalo da se razine protutijela nakon primjene mRNA cjepiva (BNT162b2, mRNA-1273) i virusnog vektorskog cjepiva (Ad26.COV2.S) mogu očuvati u periodu od najmanje 6 mjeseci, a nakon toga s vremenom opadaju. Za mRNA-1273, neutralizirajuća aktivnost je održana 6 mjeseci protiv alfa, gama, delta i epsilon podvarijante dok je neutralizirajuća aktivnost bila znatno smanjena protiv beta podvarijante [22].

Različite vrste cjepiva protiv COVID-19, uključujući mRNA cjepiva, vektorska virusna cjepiva, inaktivirana cjepiva i cjepiva na bazi proteina koriste se kao dopunska cjepiva. Docjepna doza može značajno povećati razine neutralizirajućih protutijela protiv SARS-CoV-2. Visoka razina SARS-CoV-2 specifičnih protutijela, održavana ponovljenim imunizacijama, dovoljna je za kontrolu bolesti COVID-19 uzrokovane postojećim antigenskim varijantama [23].

## 3.2 DOSADAŠNJE SPOZNAJE O PRIMJENI LIJEKOVA PROTIV BOLESTI COVID-19

Proupalni citokini interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), interleukin-17 (IL-17) i tumorski faktor nekroze-alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ) oštećuju respiratorni epitel i pluća kod bolesnika s ARDS-om. Iako ne postoji poseban tretman za liječenje kritično oboljelih, moguća strategija može biti potiskivanje upalnog odgovora. Specifični inhibitori proupalnih citokina poput imunosupresivnih lijekova i monoklonskih protutijela pomažu u kontroli COVID-19 i poboljšavanju stope preživljavanja [24].

U otvorenom, intervencijskom ispitivanju kojeg su proveli Balkhair i sur., procijenjena je djelotvornost anakinre, antagonista receptora IL-1 u hospitaliziranih bolesnika kojima je bila potrebna invazivna mehanička ventilacija. Ustanovljeno je da primijenjen terapijski protokol nakon 7 dana liječenja anakinrom dovodi do smanjenja potrebe za invazivnom mehaničkom ventilacijom, poboljšanja respiratorne disfunkcije i sprječavanja pretjerane upale uzrokovane virusom SARS-CoV-2 [25].

Brzi napredak u razvoju monoklonskih protutijela nudi različite uvide za upotrebu terapije protutijelima. Nakon primjene cjepiva, potrebno je određeno vrijeme do postizanja učinkovite zaštite od infekcije virusom SARS-CoV-2. Za razliku od toga, primjena monoklonskih protutijela može dati pasivnu imunoterapiju s potencijalom smanjenja progresije bolesti odmah nakon primjene.

Trenutno dostupna monoklonska antitijela većinom ciljaju RBD i N terminalnu domenu proteina šiljka koje su sklone mutacijama i zato gube učinkovitost protiv novih varijanti ili podvarijanti SARS-CoV-2.

Ciljanje očuvanih virusnih epitopa važno je za razvoj terapija protutijelima širokog spektra. Zabilježeno je da su epitopi u podjedinici S2 očuvaniji od onih u podjedinici S1 te mogu postati

potencijalna meta za razvoj protutijela širokog spektra. Međutim, unatoč širem neutralizirajućem spektru, S2 protutijela su manje potentna od onih koja ciljaju RBD. Zato se može reći da je u odabiru protutijela za liječenje važan omjer širine i učinkovitosti neutralizirajućih svojstava protutijela [26].

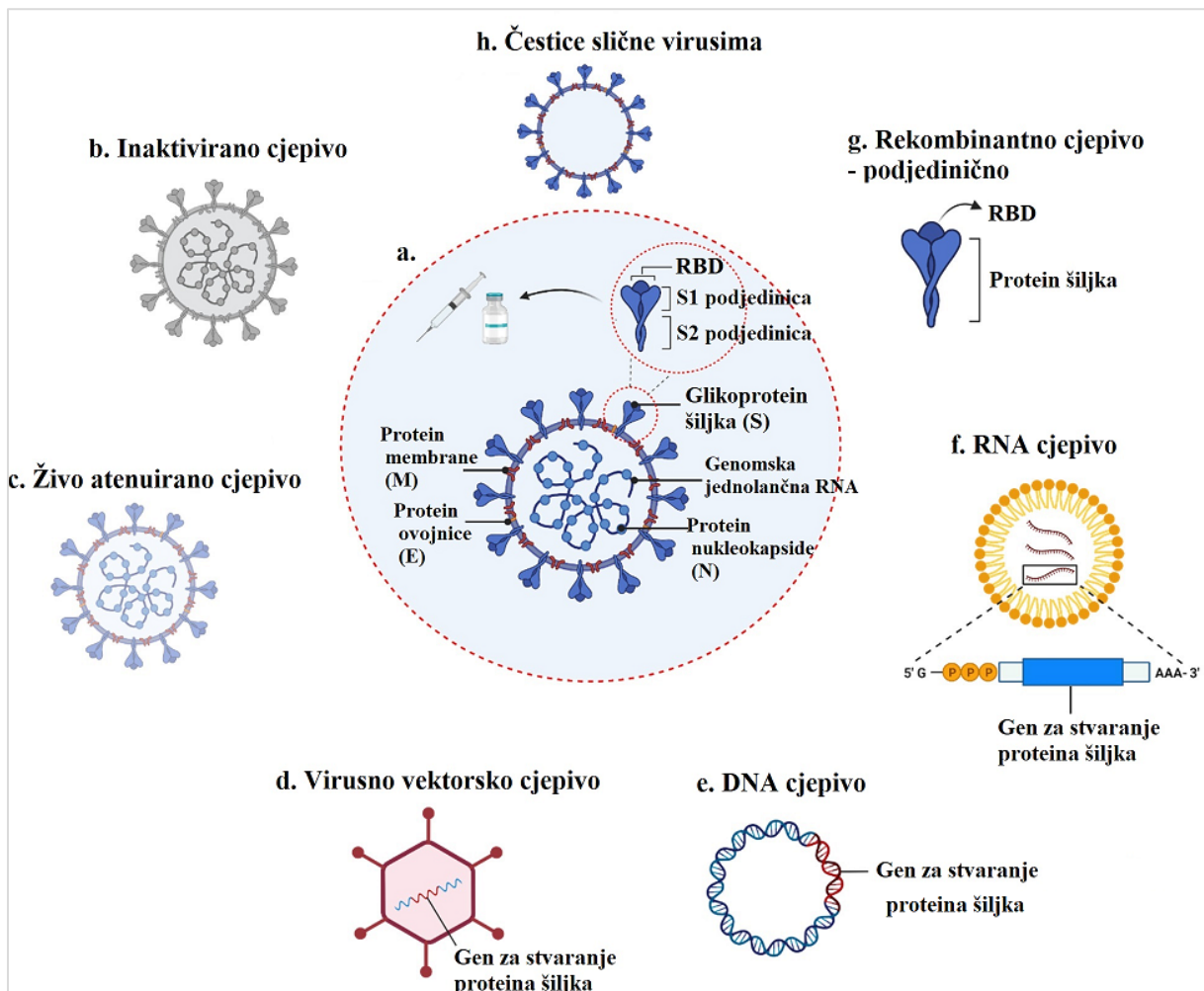
Budući da antivirusni lijekovi nirmatrelvir/ritonavir i remdesivir imaju različite mehanizme djelovanja od monoklonskih protutijela, očekuje se da će zadržati djelotvornost protiv novonastalih podvarijanti SARS-CoV-2 [27].

## 4. RASPRAVA

### 4.1. CJEPIVA PROTIV SARS-CoV-2

Cjepiva imaju ključnu ulogu u dugoj povijesti prevencije zaraznih bolesti, a to čine putem indukcije ljudskog kolektivnog imuniteta [20].

Neka cjepiva, kao što su cjepiva s inaktiviranim virusom ili cjepiva sa živim oslabljenim virusom koriste tradicionalni pristup u razvijanju svojih platformi. Novije platforme cjepiva temeljene su na rekombinantnim proteinima ili virusnim vektorima [28].



Slika 6. Struktura SARS-CoV-2 i suvremene platforme cjepiva protiv bolesti COVID-19 [29].

**Tablica 1.** Pregled cjepiva odobrenih za prevenciju bolesti COVID-19 u EU [30]

<b>Registrirano cjepivo</b>	<b>Vrsta cjepiva</b>	<b>Datum odobrenja za stavljanje cjepiva u promet</b>
<b>Comirnaty</b>	mRNA cjepivo	21.12.2020.
<b>Spikevax</b>	mRNA cjepivo	6.1.2021.
<b>VidPrevtyn Beta</b>	Proteinsko cjepivo	10.11.2022.
<b>Bimervax</b>	Proteinsko cjepivo	30.3.2023.
<b>Nuvaxovid</b>	Proteinsko cjepivo	20.12.2021.
<b>Vaxzevria</b>	Vektorsko cjepivo	29.1.2021.
<b>Jcovden</b>	Vektorsko cjepivo	11.3.2021.
<b>Valneva</b>	Inaktivirano cjepivo	24.6.2022.

## 4.2. mRNA CJEPIVA

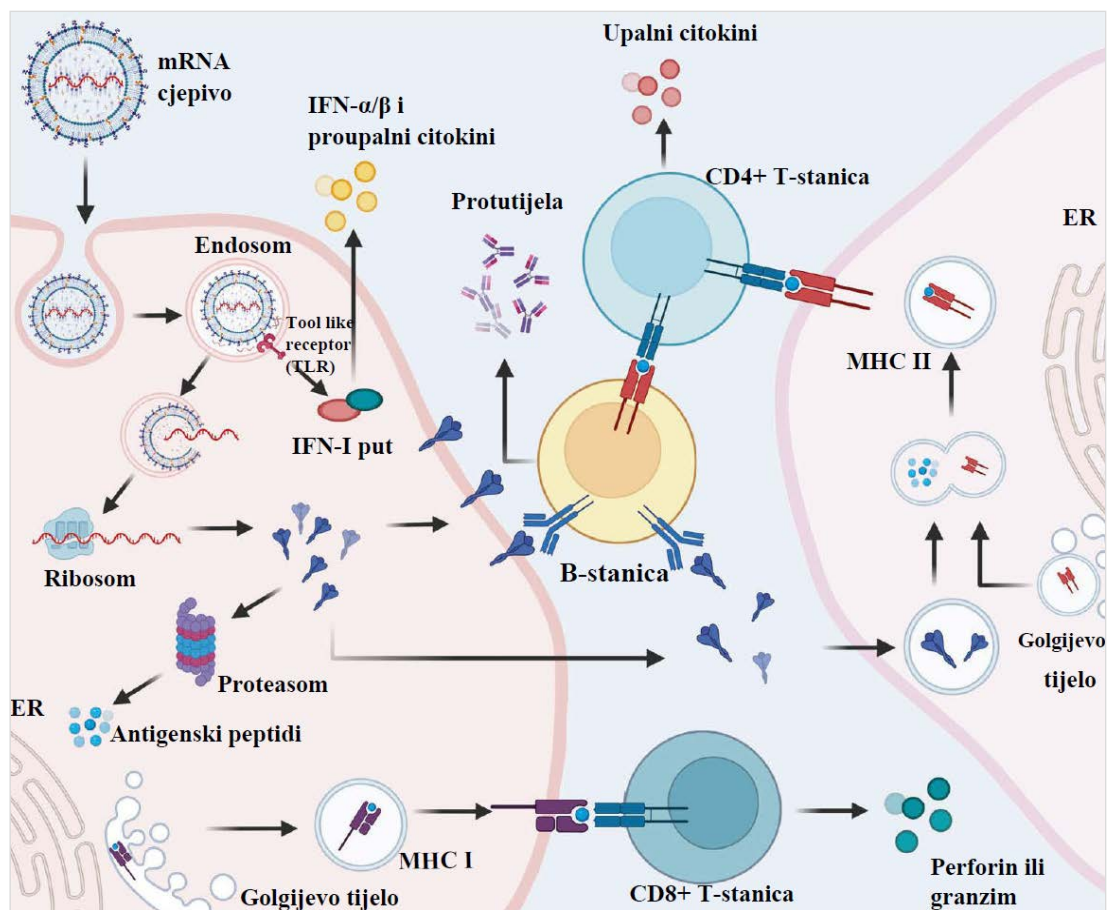
Cjepiva temeljena na mRNA sadrže molekule mRNA koje kodiraju proteinske antigene. Neprestano se razvijaju kako bi se poboljšala stabilnost mRNA molekule i učinkovitost translacije proteina što u konačnici dovodi do boljeg imunskog odgovora. Nestabilnost molekule mRNA je prevladana njezinim smještanjem unutar lipidnih nanočestica koje djeluju i kao pomoćna sredstva te induciraju B-stanice i imunski odgovor T-pomoćnih stanica.

Cijepljenjem se molekula mRNA ubrizgava izravno u stanicu domaćina i u citoplazmi prevodi u ciljni protein [31].

Tri vrste stanica domaćina se mogu transficirati nakon primjene mRNA cjepiva: neimune stanice (npr. mišićne i epidermalne stanice), imunosne stanice koje se nalaze u tkivima na mjestu ubrizgavanja (npr. dendritičke stanice i makrofagi) i imunosne stanice u perifernim limfnim organima. Cjelokupni dizajn mRNA cjepiva može inducirati stanični i humoralni imunosni odgovor. Nakon translacije mRNA u proteine, endogeni antigeni su degradirani od strane proteasoma u antigenske peptide i prezentirani CD8+ citotoksičnim T stanicama kroz molekularni put glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) klase I.

Neki proteini se izlučuju u izvanstanični okoliš i ulaze u krvožilni sustav gdje ih preuzimaju antigen prezentirajuće stanice i degradiraju u peptide. Antigenski peptid je zatim prezentiran CD4+ T-stanicama kroz molekule MHC klase II, koje mogu izazvati stanični imunosni odgovor putem sekrecije citokina i humoralni imunosni odgovor aktivacijom B-stanica. Dodatno, jednolančana RNA se može vezati za „Tool like“ receptor (TLR) u endosomu i time aktivirati antivirni urođeni imunosni odgovor putem proizvodnje interferona tipa I (IFN-I) [32].

Cjepiva na bazi mRNA imaju sljedeće prednosti u usporedbi s drugim cjepivima: nema opasnosti od infekcije tijekom proizvodnje cjepiva, ispitivanja na miševima pokazala su da su ponovljene imunizacije povezane s dugotrajnijim imunitetom i posljednje, ne postoji mogućnost za stvaranja insercijskih mutacija budući da proces ekspresije antigena ne zahtijeva ulazak u staničnu jezgru. Njihova velika prednost je kratko vrijeme potrebno od dizajna cjepiva do kliničkih ispitivanja te je iz tog razloga lako i brzo izvesti testiranja ovih cjepiva protiv raznih mutacija koje se javljaju u virusu SARS-CoV-2 [31].



**Slika 7.** Stanični i humoralni imunski odgovori izazvani cjepivom glasničke RNA (mRNA) [32].

#### 4.2.1. COMIRNATY, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (mRNA, MODIFICIRANIH NUKLEOZIDA)

##### 4.2.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije

Djelatna tvar tozinameran je jednolančana mRNA, proizvedena *in vitro* transkripcijom iz odgovarajućih predložaka DNA. Kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2 i tako potiče stvaranje neutralizirajućih protutijela i staničnu imunost. Ovo cjepivo je formulirano u lipidnim nanočesticama te su uz cjepivo koje štiti samo od izvornog soja virusa SARS-CoV-2 odobrena i tri prilagođena cjepiva, koja uz tozinameran sadrže dodatnu molekulu mRNA riltozinameran, famtozinameran ili rakstozinamerana. Riltozinameran kodira protein iz podvarijante omikron

BA.1, ramtozinameran kodira protein iz podvarijanti omikron BA.4 i BA.5, a ramstozinameran kodira za stvaranje proteina šiljka iz podvarijante omikron XBB.1.5 virusa SARS-CoV-2.

Cjepivo Comirnaty protiv izvornog soja virusa SARS-CoV-2 koristi se za imunizaciju osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih radi sprječavanja bolesti COVID-19.

Prilagođeno cjepivo protiv izvornog soja i podvarijante omikron BA.1 virusa SARS-CoV-2 koristi se samo u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i više, a prilagođeno cjepivo protiv izvornog soja i podvarijante omikron BA.4 i BA.5 virusa SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih. Posljednje odobreno prilagođeno cjepivo protiv podvarijante omikron XBB.1.5 koristi se u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih.

Cjepivo Comirnaty se u djece starije od 5 godina i odraslih daje u obliku jedne injekcije, bez obzira na prethodnu povijest cijepljenja. Osobe koje su već bile cijepljene protiv bolesti COVID-19, cjepivo Comirnaty daje se u roku od najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Za dojenčad i djecu u dobi do 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije cjepiva Comirnaty [33].

#### **4.2.1.2. Djelotvornost i sigurnost**

Thomas i sur. proveli su ispitivanje u kojem je nasumično odabrano 44 165 osoba u dobi od 16 godina ili starijih i 2264 osoba u dobi između 12 i 15 godina. Primali su dvije doze (30 mikrograma po dozi) cjepiva ili placeba s razmakom od 21 dan. Djelotvornost protiv laboratorijski potvrđene COVID-19 i sigurnost cjepiva procijenjivane su u periodu od 6 mjeseci nakon cijepljenja.

Djelotvornost cjepiva protiv COVID-19 bila je 91,3 % u cjelokupnoj populaciji bez dokaza o povijesti prethodne infekcije SARS-CoV-2 nakon primitka druge doze. Uočeno je postupno



opadanje djelotvornosti cjepiva. Od 7. dana do manje od 2 mjeseca nakon primanja druge doze, djelotvornost cjepiva bila je 96,2 %. Zatim, u periodu od 2 mjeseca do manje od 4 mjeseci nakon primjene druge doze, djelotvornost cjepiva je bila 90,1 % i u periodu od 4 mjeseci nakon primjene druge doze do zadnjih podataka ispitivanja, djelotvornost cjepiva je bila 83,7%.

U Južnoj Africi, gdje je prevladavala varijanta SARS-CoV-2 B.1.351 (ili beta), uočena je djelotvornost cjepiva od 100%. Procijenjena djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti bila je 96,7%.

Cjepivo je pokazalo povoljan sigurnosni profil. U skupini koja je primala cjepivo, više je ispitanika prijavilo lokalne reakcije i sistemske događaje u odnosu na placebo skupinu. One su najčešće uključivale blagu do umjerenu bol na mjestu primjene injekcije i umor.

Novе nuspojave cjepiva iz ovog ispitivanja koje nisu bile zabilježene u ranijim izvješćima uključivale su smanjen apetit, letargiju, asteniju, malaksalost, noćno znojenje i hiperhidrozu. Malo je sudionika imalo ozbiljne nuspojave ili nuspojave koje su dovele do povlačenja iz ispitivanja [34].

Tijekom nacionalne kampanje cijepljenja više od 5 milijuna Izraelaca, zabilježeno je 136 slučajeva miokarditisa unutar prvog tjedna nakon primitka druge doze u mlađih muških osoba. Klinička slika miokarditisa nakon cijepljenja obično je bila blaga [35].

Provedeno je jedno ispitivanje u kojem je procijenjena zaštita cjepiva od omikron varijante u djece i adolescenata. Pokazalo se da cijepljenje smanjuje rizik od hospitalizacije povezane s varijantom omikron za dvije trećine u djece u dobi između 5 i 11 godina. Dvije doze cjepiva dale su nižu zaštitu od hospitalizacije povezane s varijantom omikron u usporedbi s hospitalizacijom povezanom s varijantom delta među adolescentima u dobi između 12 i 18 godina. Ipak, može se reći da cijepljenje sprječava kritičnu bolest uzrokovanu bilo kojom varijantom [36].

Djelotvornost treće docjepne doze u osoba u dobi od 50 i više godina ispitali su Arbel i sur. pomoću elektroničke medicinske dokumentacije od zdravstvene organizacije u Izraelu. U osoba koje su primale treću docjepnu dozu najmanje 5 mjeseci nakon druge doze cjepiva, zabilježena je 90% niža smrtnost od ispitanika koji nisu primili docjepnu dozu [37].

#### **4.2.2. SPIKEVAX, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (mRNA, MODIFICIRANI NUKLEOZID)**

##### **4.2.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Cjepivo sadrži elasomeran, jednolančanu glasničku mRNA koja kodira za protein šiljka virusa SARS-CoV-2 (izvorni soj). Dobivena je pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica. Kako bi se molekula mRNA zaštitila od razgradnje, isporučuje se u lipidnim nanočesticama. Ekspimirani protein šiljka izaziva odgovore T i B stanica za stvaranje neutralizirajućih protutijela. Cjepivo dolazi u obliku triju prilagođenih cjepiva koja imaju proširenu zaštitu jer potiču stvaranje protutijela protiv izvornog soja virusa SARS-CoV-2, ali i protiv drugih varijanti virusa. Mogu sadržavati elasomeran i dodatnu molekulu mRNA imelasomeran (kodiraju za protein iz podvarijante omikron BA.1) ili sadrže elasomeran i dodatnu molekulu mRNA davesomeran (kodiraju za proteine iz podvarijanti omikron BA.4 i BA.5 virusa SARS-CoV-2). Treće prilagođeno cjepivo sadrži jednolančanu glasničku mRNA andusomeran, koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2 iz podvarijante omikron XBB.1.5.

Cjepivo Spikevax je cjepivo za prevenciju bolesti COVID-19 u osoba u starosti od 6 mjeseci i više. Primarno cijepljenje se primjenjuje u obliku dviju injekcija (doza), uz vremenski razmak od 28 dana. Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina primaju 25 mikrograma po dozi, djeca u dobi od 6 do 11 godina primaju 50 mikrograma po dozi, a odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji primaju 100 mikrograma mRNA cjepiva po dozi.

Docijepna doza cjepiva Spikevax se može dati odraslim osobama i djeci u dobi od navršenih šest godina nakon najmanje tri mjeseca od završenog primarnog ciklusa cijepljenja cjepivom Spikevax, nekim drugim cjepivom na bazi mRNA ili adenovirusnim cjepivom.

Prilagođeno cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 može se dati kao dodatna doza osobama u dobi od 6 godina i starijima, a prilagođeno cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 osobama u dobi od 6 mjeseci i starijima radi sprječavanja bolesti COVID-19.

Prilagođeno cjepivo pod nazivom Spikevax XBB.1.5 indicirano je za primjenu u odraslih osoba i djece u dobi od 6 mjeseci i više. Preporučena doza za odrasle i djecu stariju od 5 godina je jedna doza cjepiva Spikevax XBB.1.5, neovisno o njihovoj prethodnoj povijesti cijepljenja. Za djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine preporučene su jedna ili dvije doze. Doziranje će ovisiti o tome jesu li prethodno bili primarno cijepljeni ili su preboljeli SARS-CoV-2 infekciju [38].

#### **4.2.2.2. Djelotvornost i sigurnost**

U 99 centara diljem SAD-a provedeno je randomizirano, placebo kontrolirano, za promatrača zaslijepjeno, kliničko ispitivanje faze 3 u kojem jesu djelovalo 30 420 dobrovoljaca starosti od 18 godina i više koji su podvrgnuti randomizaciji u omjeru 1:1 za primanje dvije doze cjepiva (100 mikrograma po dozi) u razmaku od 28 dana. Primarni ishod ovog ispitivanja bila je prevencija bolesti COVID-19 s početkom najmanje 14 dana nakon primljene druge injekcije cjepiva Spikevax kod ispitanika koji prethodno nisu bili zaraženi virusom SARS-CoV-2. Utvrđeno je smanjenje broja simptomatskih slučajeva bolesti COVID-19 od 94,1 % (simptomatska bolest COVID-19 potvrđena je u 185 ispitanika koji su primili injekcije placeba te u 11 ispitanika u skupini koja je primila injekcije mRNA cjepiva).

Teški oblik bolesti COVID-19 dogodio se u 30 ispitanika iz placebo skupine u odnosu na niti jedan prijavljen slučaj iz skupine koja je primila cjepivo. Lokalne reakcije koje su pojavile

nakon cijepljenja bile su blagog karaktera (npr. bol, eritem, oticanje i limfadenopatija). Umjerene do teške sistemske nuspojave, poput umora, mialgije, artralgijske, glavobolje i zimice zabilježene su nakon druge doze cjepiva u oko 50% ispitanika u skupini koja je primala cjepivo. Nakon više od 28 dana od primjene cjepiva pojavila se Bellova paraliza u troje ispitanika koji su primili injekcije cjepiva i u jednog ispitanika iz placebo skupine. Ozbiljni štetni događaji bili su rijetki, a incidencija je bila slična u objema skupinama [39].

### **4.3. CJEPIVA TEMELJENA NA PROTEINIMA**

Cjepiva temeljena na proteinskim podjedinicama također se koriste za borbu protiv SARS-CoV-2 virusa. Uvelike ovise o adjuvansima koji povećavaju njihovu imunogenost.

Različite podjedinice proteina šiljka pokazale su različite stupnjeve zaštite i imunosnih odgovora na nekoliko životinjskih modela. Geni koji kodiraju za antigene komponente virusa su klonirani i izraženi u raznim ekspresijskim sustavima kao što su bakterijske stanice ili stanice sisavaca te su naposljetku pročišćeni. Ovi rekombinantni proizvodi se koriste za izradu stabilnih cjepiva. Vrsta pomoćnog sredstva može promijeniti učinke cjepiva, a ponekad korištenje nekoliko pomoćnih sredstava u kombinaciji može imati sinergijski učinak na imunosni odgovor. Prednosti ovih cjepiva su sigurnost i isplativost, a njihova ograničenja uključuje potrebu za adjuvansima pomoću kojih više proteina dopijeva u stanice domaćina, tako stvarajući dugotrajniji imunosni odgovor [31].

#### **4.3.1. NUVAXOVID, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (REKOMBINANTNO, ADJUVANTIRANO)**

##### **4.3.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Nuvaxovid je proteinsko cjepivo koje sadrži protein šiljka virusa SARS-CoV-2, proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNA na način da se genetski materijal za proizvodnju proteina

šiljka unese u drugi virus (bakulovirus) koji nije opasan za čovjeka. Zatim se bakulovirusom inficiraju Sf9 stanice insekta vrste *Spodoptera frugiperda* u kojima se bakulovirus umnaža i proizvodi protein šiljka SARS-CoV-2 virusa. Takav pročišćeni protein šiljka čini djelatnu tvar ovog cijepljiva i direktno se unosi u organizam cijepljenjem.

Cjepivo Nuvaxovid sadrži i adjuvans Matrix M na bazi saponina sa sastojcima iz kore drveta vrste *Quillaja saponaria*, koje je odgovorno za pojačani urođeni imunosni sustav. Kombinacija adjuvansa i antigena također aktiviraju neutralizirajuća protutijela i imunosne odgovore B- i T stanica [40, 41].

Cjepivo Nuvaxovid indicirano je za prevenciju bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 i više godina.

Za primarno cijepljenje se primjenjuje u obliku dvije intramuskularne injekcije s preporučenim razmakom od 3 tjedna između dviju doza.

Moguće je homologno docijepiti osobe u dobi od 18 i više godina otprilike 6 mjeseci nakon primarnog cijepljenja cjepivom Nuvaxovid ili heterologno u osoba u dobi od 18 godina i više nakon primarnog cijepljenja mRNA cjepivom ili adenovirusnim vektorskim cjepivom. U slučaju heterolognog docijepljivanja, treba slijediti odobreni interval doziranja koji je preporučen za primanje docijepne dozu mRNA ili adenovirusnog vektorskog cjepiva [41].

#### **4.3.1.2. Djelotvornost i sigurnost cjepiva**

U ispitivanju provedenom u Meksiku i Sjedinjenim Američkim Državama, pokazalo se smanjenje broja simptomatskih slučajeva infekcije od COVID-19 za 90,4% u odraslih osoba u dobi od 18 godina i više. Oko dvije trećine ispitanika primilo je cjepivo, a ostali placebo. Naime, 14 od 17 312 ispitanika razvilo je simptome bolesti COVID-19 unutar sedam dana od primjene druge doze cjepiva Nuvaxovid u usporedbi s 63 od 8 140 ispitanika koje je razvilo simptome bolesti COVID-19 iz skupine koja je primila placebo [42].

Drugo randomizirano, placebo kontrolirano, za promatrača zaslijepljeno, kliničko ispitivanje faze 3 provedeno je u Ujedinjenom Kraljevstvu i pokazalo je slične rezultate. Ispitivanje je obuhvatilo 15 187 odraslih osoba od 18 do 84 godina starosti. Primijenjene su dvije intramuskularne doze (5 mikrograma po dozi) cjepiva ili placeba u razmaku od 21 dan. Primarni ishod djelotvornosti bila je virološki potvrđena blaga, umjerena ili teška infekcija virusom SARS-CoV-2 s početkom od najmanje 7 dana nakon primljene druge doze. Djelotvornost se pratila tijekom medijana trajanja praćenja od 3 mjeseca nakon druge doze cjepiva.

Početni simptomi infekcije prijavljeni su u 10 od 7020 ispitanika u skupini koja je primila cjepivo Nuvaxovid i u 96 od 7019 ispitanika u skupini koja je primila placebo čime je dokazana djelotvornost cjepiva od 89,7%. Nije bilo prijavljenih hospitalizacija ili smrtnih slučajeva među 10 sudionika sa infekcijom. Prijavljeno je pet slučajeva teške infekcije u placebo skupini. *Post hoc* analiza je pokazala učinkovitost od 86,3 % protiv varijante B.1.1.7 (alfa) i 96,4 % protiv varijanti koje nisu B.1.1.7. Reaktogenost je bila općenito blaga i prolazna. Incidencija ozbiljnih nuspojava bila je niska i slična u obje skupine.

Među primateljima cjepiva najčešće prijavljivane lokalne nuspojave bile su osjetljivost ili bol na mjestu uboda. Sistemske nuspojave bile su češće među primateljima cjepiva nego u placebo skupini nakon prve doze (45,7 % naspram 36,3 %) i druge doze (64,0 % naspram 30,0 %). Najčešće zabilježene sistemske nuspojave bile su glavobolja, bol u mišićima i umor [43].

Ova dva klinička ispitivanja koja su uključivala oko 47 000 ispitanika pokazuju djelotvornost u sprječavanju bolesti COVID-19 u odraslih osoba i u adolescenata. Ispitivanja su provedena kad su najčešće cirkulirajuće varijante bile varijante alfa, beta, delta i izvorni soj virusa SARS-CoV-2. Trenutačno su ograničeni podaci o učinkovitosti cjepiva Nuvaxovid protiv drugih varijanti virusa (npr. omikron varijante) [42].

## **4.3.2. VIDPREVTYN BETA, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (REKOMBINANTNO, ADJUVANTIRANO)**

### **4.3.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Djelatna tvar VidPrevtyn Beta cjepiva je rekombinantni protein šiljka virusa SARS-CoV-2 koji se nalazi na površini beta varijante virusa SARS-CoV-2 (soj B.1.351).

U sastavu ovog cjepiva prisutan je i adjuvans koji pojačava imunosni odgovor.

VidPrevtyn Beta je odobren za docjepljivanje osoba starosti od 18 godina sa svrhom prevencije bolesti COVID-19. Cjepivo dolazi u 2 višedozne bočice (bočica s antigenom i bočica s adjuvansom) koje se moraju pomiješati prije primjene. Docijepna doza cjepiva VidPrevtyn Beta primjenjuje se nakon najmanje 4 mjeseci od završenog primarnog cijepljenja s mRNA ili adenovirusnim vektorskim cjepivom [44].

### **4.3.2.2. Djelotvornost i sigurnost**

Glavna klinička ispitivanja provedena za predmetno cjepivo bila su dva tzv. *immunobridging ispitivanja* koja se temelje na usporedbi imunosnog odgovora cjepiva VidPrevtyn Beta s imunosnim odgovorom cjepiva čija je djelotvornost već utvrđena.

U prvo ispitivanje je uključeno 162 odrasle osobe koje su primile docjepnu dozu cjepiva VidPrevtyn Beta ili usporednog cjepiva Comirnaty koje je već imalo potvrđenu djelotvornost protiv izvornog soja virusa SARS-CoV-2.

Rezultati ispitivanja su pokazala da cjepivo VidPrevtyn Beta potiče stvaranje većeg broja protutijela protiv omikron varijante virusa SARS-CoV-2 (podvarijanta BA.1) u odnosu na cjepivo Comirnaty.

U drugom ispitivanju je sudjelovalo 627 osoba u dobi od 18 i više godina koje su prethodno bile cijepljene mRNA cjepivom (Comirnaty ili Spikevax) ili adenovirusnim vektorskim

cjepivom (Vaxzevria ili Jcovden). Nakon primjene docjepne injekcije cjepiva VidPrevtyn Beta dokazana je povećana razina imunskog odgovora protiv različitih varijanti SARS-COV-2 virusa.

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanjima bile su blage i uključivale su bol na mjestu primjene injekcije, glavobolju, mialgiju, artralgiiju, zimicu i opću slabost [45].

### **4.3.3 BIMERVAX, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (REKOMBINANTNO, ADJUVANTIRANO)**

#### **4.3.3.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Cjepivo Bimervax je rekombinantno proteinsko cjepivo koje sadrži dio proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 iz varijanti alfa i beta (B.1.351 i B.1.1.7) i adjuvans SQBA koje doprinosi značajnijem imunskom odgovoru na cjepivo.

Nakon primjene cjepiva, SARS-CoV-2 RBD antigen potiče humoralni i stanični imunitet (specifičan imunološki odgovor T-stanica).

Cjepivo Bimervax je odobreno za docjeplivanje radi sprječavanja bolesti COVID-19 u osoba u dobi od 16 godina ili više nakon najmanje 6 mjeseci od završenog primarnog cijepljenja mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 [46].

#### **4.3.3.2. Djelotvornost i sigurnost**

Glavno kliničko ispitivanje provedeno za cjepivo Bimervax temeljilo se na usporedbi imunskog odgovora cjepiva Bimervax i već odobrenog cjepiva Comirnaty (tzv. *immunobridging ispitivanje*).



U ispitivanje je za primarno cijepljene mRNA cjepivom Comirnaty uključeno ukupno 765 odraslih osoba koje su nakon toga primile docjepnu dozu cjepiva Bimervax ili Comirnaty. Rezultati ispitivanja su pokazali da cjepivo Bimervax potiče stvaranje većeg broja protutijela protiv beta i omikron varijanti i nižeg broja protutijela protiv izvornog soja virusa SARS-CoV-2 u usporedbi s mRNA cjepivom Comirnaty. Oba cjepiva su dovela do sličnih razina protutijela protiv varijante delta [47].

Najčešće nuspojave cjepiva Bimervax su bol na mjestu primjene cjepiva (82,2 %), umor (30,9%) glavobolja (30,2 %) i bolovi u mišićima (20,2 %) [46].

#### **4.4. CJEPIVA S VIRUSNIM VEKTOROM**

Korištenje virusnih vektora započelo je 1972. s rekombinantnom DNA iz virusa SV40.

Većina vektorskih cjepiva protiv SARS-CoV-2 temelji se na adenovirusima. To su dvolančani DNA virusi koji se inaktiviraju brisanjem njihovih genskih regija E1A i E1B. Ova cjepiva izazivaju jake imunosne odgovore i pojačavaju humoralni i stanični imunitet.

Jedno od ograničenja adenovirusnih vektorskih cjepiva jest taj da većina ljudi ima od ranije postojeću imunost na različite sojeve adenovirusa. Jedan od načina za prevladavanje ovog problema je korištenje alternativnih adenovirusnih vektora kao što su Ad35, Ad26 i vektora koji ne potječu iz humanog adenovirusa [31].

##### **4.4.1. VAXZEVRIA, CJEPIVO PROTIV COVID-19 (REKOMBINANTNO)**

###### **4.4.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Vaxzevria cjepivo sadrži rekombinantni adenovirus čimpanze koji sadrži genetsku uputu u obliku DNA za stvaranje proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 [48].

Nakon što se adenovirus čimpanze ubrizga u ljudsko tijelo, veže se za stanice domaćina i ispušta svoju DNA u citoplazmu stanice koja kasnije migrira u jezgru stanice. Zatim enzimi domaćina pretvaraju DNA u mRNA koja migrira natrag u citoplazmu gdje stupa u interakciju s ribosomima gdje se stvaraju proteini koji se ekspimiraju na staničnoj membrani tvoreći komplekse MHC 1 i MHC 2. Mehanizam djelovanja RNA i DNA cjepiva u ovoj fazi je sličan i dovodi do aktivacije T-, B- i plazma stanica te protutijela. [49].

Cjepivo Vaxzevria se koristi za prevenciju bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina.

Primarno cijepljenje sastoji se od primjene dviju doza (intramuskularnih injekcija) cjepiva Vaxzevria s razmakom između doziranja od 4 tjedna do 12 tjedana nakon primljene prve doze. Treća doza (docijepna doza) cjepiva Vaxzevria se može primijeniti najranije 3 mjeseca nakon primarnog cijepljenja cjepivom Vaxzevria ili mRNA cjepivom [48].

#### **4.4.1.2. Djelotvornost i sigurnost**

U provedenoj studiji u Čileu, Peruu i Sjedinjenim Američkim Državama ispitivala se sigurnost, djelotvornost i imunogenost u sprječavanju simptomatske i ozbiljne bolesti COVID-19 nakon 15 ili više dana od primjene druge doze cjepiva Vaxzevria u odraslih i starijih osoba. Uključeno je 32 451 osoba starosti od 18 ili više godina koji su randomizirani u omjeru 2:1 (21 635 ispitanika je primilo cjepivo, a njih 10 816 placebo). Ukupna procijenjena djelotvornost bila je 74,0 %, a u ispitanika starosti od 65 ili više godina procijenjena djelotvornost cjepiva bila je 83,5 %. Razina neutralizirajućih protutijela bila je povećana nakon prve doze te je dodatno povećana nakon 28 dana od primjene druge doze cjepiva. Ovo ispitivanje pokazalo je djelotvornost cjepiva u svim ispitivanim dobnim skupinama, uključujući i u osoba starosti od 65 ili više godina.

Najčešće nuspojave koje su se javile u najmanje 5 % ispitanika unutar 28 dana od primitka cjepiva u bilo kojoj dobnoj skupini, bile su opća bol (8,2 % u skupini koja je primala cjepivo Vaxzevria naspram 2,3 % u placebo skupini), glavobolja (6,2 % u skupini koja je primala cjepivo Vaxzevria naspram 4,6 % u placebo skupini), bol na mjestu injiciranja (6,8 % u skupini koja je primala cjepivo Vaxzevria naspram 2,0 % u placebo skupini), te umor (5,1 % u skupini koja je primala cjepivo Vaxzevria naspram 3,5 % u placebo skupini) [50].

Vrlo rijetki slučajevi sindroma tromboze s trombocitopenijom (engl. *thrombosis with thrombocytopenia syndrome*, TTS) primijećeni su tijekom primjene nakon odobrenja cjepiva Vaxzevria. Točan mehanizam nastanka ovog sindroma još nije poznat kao ni njegova prevencija. Većina tih slučajeva javila se tijekom prva tri tjedna nakon primijenjene doze, a incidencija prijavljivanja bila je veća nakon prve doze nego nakon druge doze. Neki od slučajeva uključivali su trombozu na neuobičajenim mjestima (npr. trombozu venskih sinusa) ili trombozu splahnhične vene te arterijsku trombozu u kombinaciji s trombocitopenijom. Neki slučajevi su imali fatalni ishod.

Nakon odobrenja cjepiva Vaxzevria, zabilježeni su i slučajevi imunosne trombocitopenije, koja se najčešće javlja tijekom prva četiri tjedna nakon primjene cjepiva. Neki od tih slučajeva pojavili su se u osoba s imunosnom trombocitopenijom u povijesti bolesti, a neki su imali i fatalni ishod [51]. U ispitivanju koji su proveli Falsey i sur. učestalost duboke venske tromboze (<0,1 % u obje skupine), plućne embolije (<0,1 % u obje skupine), trombocitopenije (<0,1 % u skupini koja je primila cijepivo i nijedan slučaj u placebo skupini) te imunosne trombocitopenije (<0,1 % u placebo skupini i nijedan slučaj u skupini koja je primala cijepivo) bile su rijetke i slične u objema skupinama [50].

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi Guillain-Barréov sindroma (engl. *Guillain-Barré syndrome*, GBS) nakon cijepjenja. Uzrokuje upalu živca i može dovesti do boli, ukočenosti, mišićne

slabosti i smetnji pri hodu te stoga zahtijeva aktivno sigurnosno praćenje. [51, 52]. Jedan od najčešćih čimbenika rizika za GBS je infekcija bakterijom *Campylobacter jejuni*, a može se razviti i nakon preboljele gripe ili drugih infekcija kao što je citomegalovirus i Epstein-Barr virus. U vrlo rijetkim slučajevima, osobe razviju GBS u danima ili tjednima nakon cijepljenja [51].

#### **4.4.2. JCOVDEN, CJEPIVO PROTIV BOLESTI COVID-19 (REKOMBINANTNO)**

##### **4.4.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Ovo monovalentno vektorsko cjepivo sadrži humani adenovirus tipa 26 koji sadrži gen za stvaranje proteina šiljka virusa SARS-CoV-2. Inače je adenovirus tipa 26 čest uzročnik blažih viroza u ljudi te je genetski modificiran na način da se ne može umnožavati u stanicama domaćina [53,54].

Protein šiljka, eksprimiran na površini stanice, potiče proizvodnju T-stanica (CD4+ i CD8+), citotoksičnih stanica, plazma stanica, interleukina i B-stanica koje su odgovorne za primarni imunski odgovor. T stanice su ključne za uništavanje zaraženih ljudskih stanica, a protutijela su učinkovita u zaštiti nezaraženih stanica pričvršćivanjem za proteine šiljka na virusnoj površini [49].

Cjepivo Jcovden poticanjem aktivne imunizacije štiti i prevenira bolest COVID-19 u osoba u dobi od 18 ili više godina te se primjenjuje za primarno cijepljenje i docjepljivanje. Primarno cijepljenje uključuje jednu dozu cjepiva Jcovden, a docijepna doza se daje najmanje 2 mjeseca nakon primarnog cijepljenja.

Heterologna doza docjepljivanja može se primijeniti nakon primarnog cijepljenja i to ili s odobrenim mRNA cjepivom ili s adenovirusnim vektorskim cjepivom. Razmak između primarnog cijepljenja i docjepljivanja ovisi o odobrenom intervalu primjene cjepiva koje je korišteno za primarno cijepljenje [53].

#### 4.4.2.2. Djelotvornost i sigurnost

U provedenom internacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom i placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 uključeno je 19 630 ispitanika s negativnim testom na SARS-CoV-2, u dobi od 18 godina i starijih koji su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali jednu dozu adenovirusnog cjepiva Jcovden i 19 691 ispitanika koji su primali placebo. Pratila se sigurnost i pojava umjerene do teške i kritične bolesti COVID-19 s početkom od najmanje 14 ili 28 dana nakon cijepljenja.

Ispitivanjem je utvrđeno smanjenje umjerene do teško kritične bolesti COVID-19 za 66,9 % u podskupini u kojoj se analizirala djelotvornost 14 dana nakon primarnog cijepljenja (116 slučajeva u cijepljenoj skupini naspram 348 u skupini placebo) te smanjenje za 66,1 % 28 dana nakon primarnog cijepljenja (66 slučajeva u cijepljenoj skupini naspram 193 slučaja u skupini placebo).

Pojavnost reaktogenosti je bila učestalija u cijepljenoj skupini u odnosu na skupinu koja je primala placebo, a općenito je bila blagog do umjerenog intenziteta i prolazna. Učestalost ozbiljnih nuspojava bila je rijetka i uravnotežena između dvije ispitivane skupine.

Tijekom prvih 7 dana nakon primjene cjepiva ili placeba, prijavljeno je veći broj nuspojava u ispitanika u dobi od 18 do 59 godina naspram onih u dobi od 60 godina i starijih. U cijepljenoj skupini je bol na mjestu injiciranja bila najčešća lokalna reakcija (48,6 % ispitanika). Najčešće sistemske reakcije bile su glavobolja (38,9 % ispitanika), umor (38,2 % ispitanika), mijalgija (33,2 % ispitanika) i mučnina (14,2 % ispitanika) [55].

Cjepivo Jcovden je kontraindicirano u osoba koje su imale sindrom kapilarnog curenja i sindrom tromboze praćene trombocitopenijom u anamnezi [53].

## **4.5. INAKTIVIRANA CJEPIVA**

Inaktivirana cjepiva su najbrža opcija za razvoj antivirusnih cjepiva. Tradicionalno se dobivaju iz stanica zaraženih virusom. Ova metoda je prvi put izumljena 1940. koristeći embrionirana jaja za proizvodnju cjepiva protiv gripe. Za inaktivaciju koronavirusa korištene su razne kemijske i fizikalne metode kao što su korištenje formalina, formaldehida,  $\beta$ -propiolaktona, UV zračenja ili kombinacije ovih metoda. Često se koriste podjedinice inaktiviranih virusa za proizvodnju antitijela jer korištenje cijelih virusa povećava rizik od reaktogenosti. Cjepiva protiv tetanusa i difterije su primjeri cjepiva s podjedinicama virusa, a cjepivo protiv dječje paralize je klasičan primjer cijelog inaktiviranog virusa. Budući da ova cjepiva izazivaju slabiji imunitet za razliku od živih cjepiva, za postizanje djelotvornosti i snažnog imunskog odgovora potrebna je uporaba pomoćnih sredstava. Inaktivirana virusna cjepiva općenito aktiviraju samo imunitet posredovan antitijelima, a ne i stanično posredovan imunitet. Veliki problem ovih cjepiva je odabir odgovarajućeg virusnog soja i njihov kratak period trajanja zaštite. [31, 56].

### **4.5.1. VALNEVA, CJEPIVO PROTIV BOLESTI COVID-19 (INAKTIVIRANO, ADJUVANTIRANO)**

#### **4.5.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Cjepivo sadrži inaktiviran i pročišćen cijeli virus izvornog soja virusa SARS-CoV-2, koji je proizveden iz stanica zelenog majmuna. Sastavni dio cjepiva su i dva adjuvansa (aluminij i citozin fosfogvanin) koja su odgovorna za postizanje zadovoljavajućeg imunskog odgovora. Stanični imunski odgovor je usmjeren na S protein i druge površinske antigene virusa SARSCoV-2. Nije poznato da li drugi površinski antigeni virusa potiču humoralni imunski odgovor u ljudi.

Cjepivo Valneva koristi se za zaštitu osoba između 18 i 50 godina od bolesti COVID-19 i može se koristiti za primarno cijepljenje i docjepljivanje.

Primjenjuje se u obliku dviju injekcija, pri čemu razmak između njihove primjene treba iznositi 28 dana. Za primarno cijepljenje koje se sastoji od 2 doze cjepiva Valneva, nije moguće koristiti druga cjepiva.

Nakon 8 mjeseci od završenog primarnog cijepljenja s cjepivom Valneva ili nekim drugim adenovirusnim vektorskim cjepivom, može se primijeniti docijepna doza cjepiva Valneva [57].

#### **4.5.1.2. Djelotvornost i sigurnost**

U interim analizi randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze 3, poznatom kao *immunobridging* ispitivanje, uspoređena je imunogenost i sigurnost cjepiva Valneva s već tada odobrenim adenovirusnim vektorskim cjepivom ChAdOx1-S [58].

Podaci iz ovog ispitivanja bili su osnova za uspješno odobrenje za stavljanje u promet cjepiva u Europskoj Uniji, Ujedinjenom Kraljevstvu, Bahreinu, i Ujedinjenim Arapskim Emiratima [57].

Od ukupno 4017 upisanih osoba, 2975 ispitanika u dobi od 30 godina ili više randomizirano je za primanje cjepiva VLA2001 ili za primanje cjepiva ChAdOx1-S. U okviru otvorenog ispitivanja sudjelovala je nerandomizirana skupina koja je brojala 1042 ispitanika starosti između 18 i 29 godina za primanje cjepiva VLA200.

Ovim ispitivanjem je dokazana djelotvornost cjepiva jer je pronađeno da cjepivo VLA2001 potiče stvaranje viših razina protutijela u odnosu na cjepivo ChAdOx1-S (usporedno cjepivo).

Također, cjepivo je bilo jednako učinkovito u poticanju stvaranja protutijela u osoba starosti između 18 i 29 godina kao i u osoba u dobi od 30 godina i starijih [58].

Osjetljivost i bol na mjestu primjene cjepiva, umor, glavobolja i mučnina bile su najčešće prijavljivane nuspojave tijekom glavnih kliničkih ispitivanja [57].

Podatci o učinkovitosti cjepiva Valneva protiv cirkulirajućih varijanti koje izazivaju zabrinutost su ograničeni [59].



## 4.6. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE BOLESTI COVID-19

Europska Agencija za lijekove je u vrijeme pisanja ovog rada odobrila ukupno osam lijekova za liječenje bolesti COVID-19 iz sljedećih farmakoterapijskih skupina: antivirusna monoklonska protutijela, oralni antivirusni lijekovi, imunomodulatori i antivirolici za sistemsku primjenu [30].

### 4.6.1. ANTIVIRUSNA MONOKLONSKA PROTUTIJELA

Neutralizirajuća monoklonska protutijela su rekombinantni proteini koji se mogu dobiti iz B-stanica. Sastoje se od četiri polipeptidna lanca, s dva identična teška i laka lanca. Disulfidne veze povezuju sve lance i tvore tetramer u obliku slova "Y".

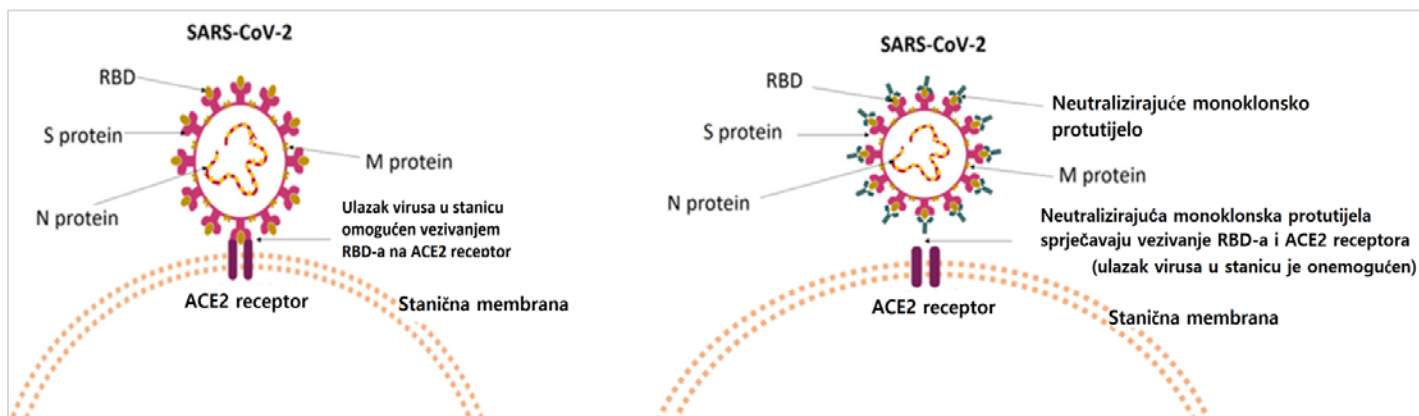
Probir B-stanica omogućuje identifikaciju IgG klase protutijela sa specifičnošću i afinitetom za vezanje na površinski protein virusa i blokiranje ulaska virusa u zdrave stanice. Afinitet Fab-fragmenta (engl. *antigen binding fragment*, Fab) protutijela kritičan je za vezanje na ciljni antigen, čime se određuje specifičnost protutijela. [26].

Antivirusna monoklonska protutijela su najdjelotvornija u ranim fazama infekcije virusom SARS-CoV-2. Oponašaju prirodna protutijela koja imunosni sustav inače proizvodi protiv koronavirusa, stoga su to prirodni i sigurni lijekovi. Budući da se neko vrijeme zadržavaju u krvotoku, liječe i ujedno pružaju zaštitu od infekcije [60].

Koriste se za liječenje visokorizičnih starijih bolesnika kako bi se spriječilo napredovanje COVID-19. Zbog pojavnosti mutacija i ograničene dostupnosti cjepiva, monoklonska protutijela mogu biti dobar izbor u liječenju bolesti COVID-19 [61].

Za razliku od imuniteta stečenog cijepljenjem, koji se razvija u određenom periodu dok ne bude postignuta učinkovita zaštita od SARS-CoV-2, primjena monoklonskih antitijela može dati neposrednu i pasivnu imunoterapiju s potencijalom smanjenje napredovanja bolesti odmah nakon primjene, kao i mogućnost smanjenja ozbiljnosti bolesti. Također, antivirusna

monoklonska protutijela se mogu koristiti u osoba koje su preboljele bolest COVID-19 ili u osoba koje se ne mogu cijepiti i kojima je potrebna dugoročna prevencija [62, 26].



**Slika 8.** Mehanizam djelovanja neutralizirajućih monoklonskih protutijela [26].

**Tablica 2.** Pregled monoklonskih protutijela odobrenih za liječenje bolesti COVID-19 u EU [30].

Registrirani lijek	Djelatna tvar	Datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet u EU
<b>Regkirona</b>	Regdanvimab	12.11.2021.
<b>Ronapreve</b>	Kasirivimab i imdevimab	12.11.2021.
<b>Xevudy</b>	Sotrovimab	17.12.2021.
<b>Evusheld</b>	Tiksagevimab i cilgavimab	21.3.2022.

#### 4.6.1.1. REGDANVIMAB

##### 4.6.1.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije

Djelatna tvar regdanvimab, monoklonsko je rekombinantno ljudsko protutijelo tipa IgG1 proizvedeno metodama rekombinantne DNA u kulturi životinjskih stanica sisavaca. Veže se na receptor-vezujuću domenu proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 i tako onemogućava ulazak i infekciju stanice domaćina virusom SARS-CoV-2.

Koristi se za liječenje odraslih bolesnika koji pokazuju simptome bolesti COVID-19, imaju povećani rizik za razvoj teškog oblika bolesti i nije im potrebno nadomjesno liječenje kisikom. Lijek treba primijeniti intravenski s preporučenom dozom od 40 mg/kg u obliku intravenske infuzije i to unutar 7 dana od pojave prvih simptoma bolesti [63].

#### **4.6.1.1.2. Djelotvornost i sigurnost**

U dvostruko slijepom, randomiziranom i placebo kontroliranom ispitivanju, procijenjena je klinička djelotvornost regdanvimaba u visokorizičnih bolesnika s blagim do umjerenim oblicima bolesti COVID-19, primarno zaraženih varijantom alfa. Primarno se pratila progresija bolesti COVID-19 u zaraženih visokorizičnih bolesnika do dana 28.

Bolesnici u kojih postoji povećan rizik od pojave teškog oblika bolesti COVID-19 ili hospitalizacije bili su definirani postojanjem bar jednim od sljedeće navedenih rizičnih faktora: dob > 50 godina, pretilost, kardiovaskularna bolest, šećerna bolest, imunosuprimirani bolesnici, kronična bolest pluća, jetre ili bubrega.

Od ukupno 1315 randomiziranih bolesnika, 880 ih je bilo visokorizično. Među visokorizičnim bolesnicima, 3,1 % bolesnika liječenih regdanvimabom (14 od 446 ispitanika) bilo je hospitalizirano, bila im je potrebna terapija kisikom ili je umrlo do 28. dana, u usporedbi s 11,1 % bolesnika (48 od 434 ispitanika) koji su dobivali placebo.

Reakcije povezane s primjenom infuzije zabilježene su tek u 0,6 % osoba liječenih regdanvimabom i u 1,1 % osoba koji su primale placebo. U 0,6 % osoba liječenih regdanvimabom (4 od 652 ispitanika) prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave: akutni infarkt

miokarda, bolnička upala pluća, reakcija povezana s primjenom infuzije (urtikarija), plućna embolija, a u 0,2 % osoba koje su primale placebo (1 od 650 ispitanika) prijavljena je bakterijska upala pluća.

Ovo ispitivanje provedeno je prije pojave varijante omikron i pokazalo je da regdanvimab značajno smanjuje progresiju bolesti i vrijeme do kliničkog oporavka. Podaci o antivirusnoj rezistenciji regdanvimaba protiv nekih varijanti SARS-CoV-2 sa smanjenom *in vitro* osjetljivošću trenutno su ograničeni [64].

#### **4.6.1.2. KASIRIVIMAB/IMDEVIMAB**

##### **4.6.1.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Kasirivimab i imdevimab su dva ljudska rekombinantna monoklonska protutijela tipa IgG1, proizvedena postupcima rekombinantne tehnologije u stanicama sisavaca. Vežu se na receptor-vezujuću domenu proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 čime je onemogućeno njegovo vezivanje za ACE-2 receptor i ulazak virusa u stanicu domaćina.

Oba protutijela se vežu na dva različita i nepreklapajuća mjesta na receptor-vezujućoj domeni proteina šiljka te postoji mala vjerovatnost da će mutacija u proteinu šiljka istovremeno učiniti oba protutijela neučinkovita.

Kasirivimab i imdevimab su indicirani za liječenje bolesnika u dobi od 12 i više godina (tjelesne težine od najmanje 40 kg), kojima nije potrebno dodatno liječenje kisikom i koji imaju povećani rizik za razvoj teškog oblika bolesti. Ovim bolesnicima daje se preporučena doza od 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba, primijenjena jednokratnom intravenskom infuzijom ili supkutanim injekcijama i to unutar sedam dana od pojave prvih simptoma bolesti.

Kombinacija kasirivimaba i imdevimaba se također koristi u liječenju bolesnika u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina, tjelesne težine od najmanje 40 kg koji primaju dodatnu terapiju kisikom i koji imaju pozitivan rezultat testiranja na virus SARS-CoV-2. U tom slučaju

primjenjuje se doza od 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba u obliku jednokratne intravenske infuzije.

Lijek se može koristiti i kao profilaksa prije i nakon izlaganja virusu SARS-CoV-2. Ako osoba nije bila u kontaktu s oboljelim osobom, daje se doza od 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba. Nakon te početne doze, slijedi doza od 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba svaka četiri tjedna sve dok prevencija više nije potrebna

U slučaju kad je osoba bila u kontaktu s oboljelim osobom, lijek za prevenciju bolesti COVID-19 treba primijeniti u što kraćem roku. [65].

#### **4.6.1.2.2. Djelotvornost i sigurnost**

Djelotvornost i sigurnost ovog lijeka ispitivani su u multicentričnom, adaptivnom, randomiziranom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 u kojem je sudjelovalo 4 057 bolesnika s blagim do umjerenim simptomima bolesti COVID-19 i barem jednim čimbenikom rizika za teški oblik bolesti COVID-19. Ispitanici su praćeni do dana 29, a primarni ishod ovog ispitivanja bila je hospitalizacija ili smrt povezana s bolesti COVID-19.

Bolesnici su primali različite doze lijeka jednokratnom intravenskom infuzijom (1200 mg ili 2400 mg) u roku od 7 dana od početka simptoma.

Hospitalizacija ili smrt povezana s COVID-19 dogodila se u 18 od 1355 bolesnika u skupini koja je primala 2400 mg lijeka (1,3 %) i u 62 od 1341 bolesnika u placebo skupini (4,6 %). Slični ishodi dogodili su se u 7 od 736 bolesnika u skupini liječenoj sa 1200 mg lijeka (1,0 %) i u 24 od 748 bolesnika u placebo skupini (3,2 %). Obje doze su bile podjednako učinkovite u smanjenju rizika od hospitalizacije ili smrti.

Osim toga, primjena obje doze kasirivimaba i imdevimaba rezultirala je bržim povlačenjem simptoma kroz medijan vremena od 4 dana u usporedbi s placebo (10 dana naspram 14 dana).

Ozbiljne nuspojave javljale su se češće u skupini koja je primala placebo (4,0 %) nego

u skupini koja je primala 1200 mg lijeka (1,1 %) i skupini koja je primala 2400 mg lijeka (1,3 %). Reakcije povezane s infuzijom ili reakcije preosjetljivosti bile su rijetke u svim skupinama [66]. Također se pokazalo da lijek smanjuje virusni titar kod bolesnika čiji imunski odgovor još nije bio pokrenut ili koji su na početku imali visoki virusni titar [67].

Drugo glavno kliničko ispitivanje potvrdilo je korist kasirivimaba i imdevimaba u profilaksi bolesti COVID-19 u osoba koje su bile u bliskom kontaktu sa oboljelim članom kućanstva, a nisu imale prethodno potvrđenu infekciju SARS-CoV-2 ili imunitet. Randomizirani ispitanici u dobi od 12 ili više godina primili su 1200 mg lijeka ili placebo unutar 96 sati od kontakta sa zaraženom osobom. Simptomatska SARS-CoV-2 infekcija razvila se u 11 od 753 ispitanika iz skupine koja je primala kasirivimab i imdevimab (1.5 %) u odnosu na 59 od 752 ispitanika iz skupine koja je primala placebo (7.8 %) kroz 28 dana procijene učinkovitosti lijeka [68].

Neke varijante virusa su manje osjetljive na kasirivimab i imdevimab i zato je potrebno prije odabira protivirusne terapije poznavati značajke cirkulirajućih varijanti virusa SARS-CoV-2 [65].

### **4.6.1.3. SOTROVIMAB**

#### **4.6.1.3.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Sotrovimab je IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA, a dizajniran je tako da se veže za specifični dio proteina šiljka virusa SARS-CoV-2.

Indiciran je za liječenje bolesnika oboljelih od COVID-19 u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima nije potrebna terapija kisikom i koji su izloženi povećanom riziku od progresije bolesti u teški oblik bolesti COVID-19.

Preporučena doza je 500 mg i daje se u obliku jednokratne intravenske infuzije u roku od pet dana od pojave simptoma bolesti [69].

#### 4.6.1.3.2. Djelotvornost i sigurnost

Između kolovoza 2020. i ožujka 2021. provedeno je randomizirano kliničko ispitivanje faze 3 s ciljem procijene učinkovitosti i djelotvornosti sotrovimaba na hospitalizaciju ili smrtnost u bolesnika s blagim do umjerenim simptomima bolesti COVID-19 i najmanje jednim faktorom rizika za napredovanje bolesti. Ispitivanje je uključivalo 1057 bolesnika.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali intravensku infuziju sotrovimaba u dozi od 500 mg (N = 528) ili placebo (N = 529).

Rezultati primarnog ishoda ovog ispitivanju pokazali su smanjenje broja hospitalizacije ili smrtnih ishoda; 6 od 528 bolesnika (1 %) bilo je hospitalizirano unutar 29 dana od liječenja naspram 30 od 529 bolesnika (6 %) koji su primali placebo. Do 29. dana ispitivanja, u placebo skupini zabilježena su dva smrtna ishoda, a u skupini koja je primala sotrovimab niti jedan.

Dodatno, nije zabilježena potreba za terapijom visokim protokom kisika ili mehaničkom ventilacijom u ispitanika liječenih sotrovimabom do 29. dana. Među bolesnicima koji su bili hospitalizirani, nije bilo bolesnika kojima je bio potreban prijem u jedinicu intenzivne njege u usporedbi s 9 bolesnika koji su primali placebo. To ukazuje na povećanu mogućnost sotrovimaba za sprječavanje i težih komplikacija bolesti COVID-19, osim što sprječava potrebu za hospitalizacijom [61].

U kliničkim ispitivanjima sotrovimab je pokazao pozitivan sigurnosni profil, uz mali broj zabilježenih reakcija preosjetljivosti (2 %) i reakcija povezanih s infuzijom (1 %), a najozbiljnija prijavljena nuspojava bila je anafilaksija, teška reakcija preosjetljivosti (0,05 %).

Kod primjene sotrovimaba potrebno je metodama molekularnog testiranja ili sekvenciranja isključiti varijante virusa SARS-CoV-2 za koje se zna da sotrovimab ima smanjen neutralizacijski učinak [69].

#### **4.6.1.4. TIKSAGEVIMAB/CILGAVIMAB**

##### **4.6.1.4.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Tiksagevimab i cilgavimab su dva antivirusna monoklonska protutijela tipa IgG1 koja su dizajnirana za istodobno vezivanje na dva različita mjesta receptor-vezujuće domene proteina šiljka virusa SARS-CoV-2. Proizvedeni su metodama rekombinantne DNA u stanicama sisavaca.

Ova kombinacija monoklonskih protutijela s produljenim poluvremenom eliminacije (89 dana za tiksagevimab i 84 dana za cilgavimab), indicirana je za prevenciju i liječenje bolesti COVID-19 u osoba starosti 12 godina i težine najmanje 40 kilograma. Za prevenciju bolesti, prije izlaganja virusu SARS-CoV-2, daju se dvije intramuskularne injekcije u dozi od 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba.

Preporučena doza za liječenje osoba kojima nije potrebna terapija kisikom i kod kojih postoji povećan rizik za razvoj teškog oblika bolesti iznosi 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba unutar 7 dana od pojave simptoma bolesti [70].

##### **4.6.1.4.2. Djelotvornost i sigurnost**

Provedeno je ispitivanje u kojem je sudjelovalo više od 5000 odraslih osoba bez povijesti prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i koje nisu bile cijepljene protiv bolesti COVID-19. Primarni ishod učinkovitosti bila je prevencija simptomatskog COVID-19 (infekcija SARS-CoV-2 potvrđena metodom lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom) koji se javlja nakon primjene tiksagevimaba i cilgavimaba ili placeba na 183. dan ili ranije.

Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba ili placebo te je rizik od infekcije bolešću COVID-19 smanjen za 76,7 %, pri čemu se trajanje zaštite od virusa procjenjuje na najmanje šest mjeseci. Zabilježeno je pet slučajeva



teškog ili kritičnog COVID-19 te dvije smrti povezane s bolesti COVID-19, sve u placebo skupini.

Većina nuspojava je bila blagog blagog karaktera, uz mali broj reakcija na mjestu primjene injekcije [71].

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, kliničkom ispitivanju faze III (tzv. TACKLE), dokazna je djelotvornost tiksagevimaba i cilgavimaba u liječenju blagog do umjerenog oblika bolesti COVID-19. Obuhvatilo je 910 necijepljenih i nehospitaliziranih odraslih ispitanika u dobi od 18 godina i više s laboratorijski potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom, povećanim rizikom od progresije u teški oblik bolesti te kojima nije bila potrebna terapija kisikom. Ispitanici su primali lijek unutar 7 ili manje dana od pojave prvih simptoma bolesti. U skupini koja je primala 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba, 4 % bolesnika (18 od 407) razvilo je teški oblik bolesti COVID-19 ili je umrlo u roku od 29 dana od početka liječenja, u usporedbi s 9 % (37 od 415) bolesnika koji su primali placebo [72].

*In vitro* ispitivanja su pokazala smanjenju neutralizacijsku aktivnost protiv podvarijanti omikron BA.1, BA.1.1, BA.4 i BA.5, međutim, trajanje zaštite protiv tih podvarijanti trenutno nije poznata [70].

#### **4.6.2. ORALNI ANTIVIRUSNI LIJEKOVI**

Oralni antivirusni lijekovi djeluju na način da blokiraju aktivnost i replikaciju virusa. Potrebno ih je primijeniti odmah nakon infekcije kako ne bi došlo do oštećenja tkiva i organa prouzrokovano virusom SARS-CoV-2. Dostupni su u obliku oralnih tableta i jednostavni za primjenu. Otporniji su na nove varijante virusa i djelotvorni kod cijepljenih bolesnika. Europska Agencija za lijekove je 28. siječnja 2022. izdala odobrenje za stavljanje u promet oralnom antivirusnom lijeku zaštićenog naziva Paxlovid<sup>®</sup>, koji se sastoji od dviju djelatnih tvari: nirmatrelvira i ritonavira [60].

#### **4.6.2.1. NIRMATRELVIR/RITONAVIR**

##### **4.6.2.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Djelatne tvari, nirmatrelvir i ritonavir, indicirane su za liječenje odraslih s bolešću COVID-19 kojima nije potrebna dodatna terapija kisikom i koji su izloženi povećanom riziku od razvoja teškog oblika bolesti.

Nirmatrelvir inhibira glavnu proteazu virusa SARS-CoV-2 čime je onemogućeno virusno umnožavanje, a ritonavir usporava razgradnju nirmatrelvira posredovanu enzimom CYP3A te posljedično povećava koncentraciju nirmatrelvira u plazmi.

Kombinacija ovih djelatnih tvari se uzima u preporučenoj dozi od 300 mg nirmatrelvira i 100 mg ritonavira, primijenjenih unutar pet dana od pojave simptoma. Uzimaju se zajedno kroz usta dva puta na dan tijekom petodnevnog liječenja [73].

##### **4.6.2.1.2. Djelotvornost i sigurnost**

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2/3, 2246 odraslih, nehospitaliziranih i necijepljenih ispitanika s potvrđenim COVID-19 randomizirano je u omjeru 1:1 kako bi primalo ili 300 mg nirmatrelvira i 100 mg ritonavira ili placebo dva puta na dan tijekom petodnevnog ciklusa liječenja.

Liječenje simptomatskog COVID-19 nirmatrelvirom i ritonavirom rezultiralo je smanjenjem rizika od napredovanja bolesti u teži oblik COVID-19 do 28. dana u bolesnika koji su primili terapiju unutar 3 dana od pojave simptoma za 89 % u usporedbi s placebo, a disgeuzija (5,6 %) i proljev (3,1 %) su bile najčešće zabilježene nuspojave [74].

Studija koja je ispitivala primjenu nirmatrelvira tijekom proboja omikron varijante virusa pokazala je znatno nižu stopu hospitalizacije i smrtnosti među oboljelima u dobi od 65 i više godina [75].

Lijek je kontraindiciran za istodobnu primjenu s lijekovima koji su štetni pri visokim razinama u krvi i na čiji klirens znatno utječe enzim CYP3A (npr. amiodaronom, kolhicinom i statinom). Također se ne smije istodobno primjenjivati sa snažnim induktorima enzima CYP3A (kao što su neki antibiotici, antikonvulzivi, gospina trava) koji mogu smanjiti učinkovitost ovog antivirusnog lijeka [73].

### **4.6.3. IMUNOMODULATORI**

Imunomodulatori su lijekovi koji mogu regulirati burnu reakciju imunološkog sustava, koja inače može dovesti do hospitalizacije bolesnika. Oni pružaju i simptomatsku terapiju bolesnicima koji su u teškoj fazi bolesti, a već su primali antivirusnu terapiju i bili cijepljeni.

Za smanjenje oštećenja pluća zbog prekomjernog oslobađanje citokina mogu se koristiti neutralizirajuća anti-IL-1 i anti-IL-6 protutijela koja blokiraju biološke aktivnosti citokina [60, 6].

Trenutno odobreni lijekovi iz skupine imunomodulatora su RoActemra<sup>®</sup> (tocilizumab) i Kineret<sup>®</sup> (anakinra). Lijek RoActemra<sup>®</sup> je prvi puta odobren u Europskoj uniji 2009., a Kineret<sup>®</sup> 2002 [30].

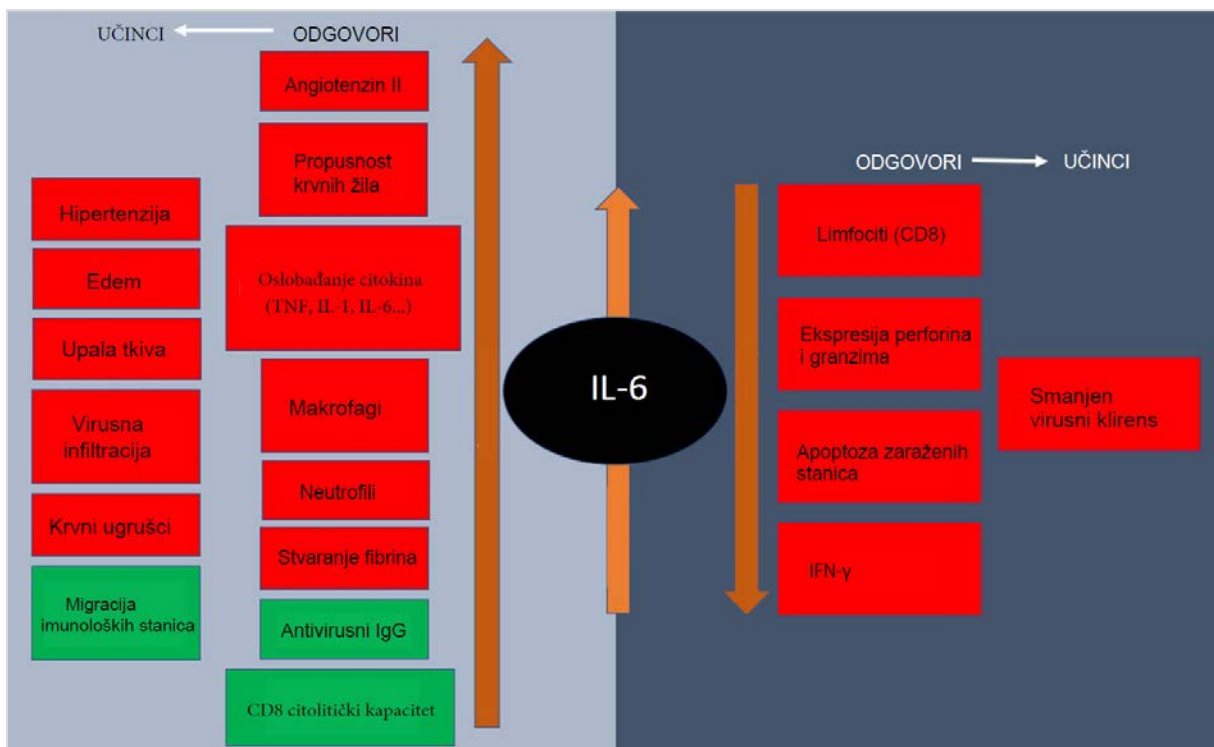
#### **4.6.3.1. TOCILIZUMAB**

##### **4.6.3.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom, imunosne stanice i to pretežno makrofagi otpuštaju citokine uključujući IL-6. IL-6 se može vezati ili za svoj odgovarajući stanični receptor (IL-6R) ili za topljivi interleukin-6 receptor (SIL-6R) i tako aktivirati nuklearni faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i JAK/STAT signalni put koji mogu inducirati citokinsku oluju.

U pokretanju upalnih odgovora i aktiviranju adaptivnog imuniteta protiv infekcije ili ozljede, IL-6 je ključni citokin. Osobe koje nisu preživjele infekciju imale su više razine IL-6, a visoke razine IL-6 predviđaju i rizik od potrebe za mehaničkom ventilacijom.

Tocilizumab (rekombinantno monoklonsko protutijelo IgG1) se veže za receptore IL-6R i SIL-6R čime sprječava transdukciju signala i smanjuje mogućnost nastanka citokinske oluje. Na taj način ovaj lijek smanjuje upalu i simptome bolesti COVID-19 [76, 77].



**Slika 9.** Odgovori i fiziološki učinci na oslobađanje citokina IL-6. Crvenim su označene negativne posljedice povećanja IL-6, a zelenim pozitivne posljedice kod bolesti COVID-19 [76].

Koristi se za liječenje odraslih osoba oboljelih od COVID-19 koji primaju kortikosteroidne sistemske lijekove i kojima je potrebna mehanička ventilacija ili terapija kisikom.

Preporučena doza tocilizumaba iznosi 8 mg/kg, a primjenjuje se u obliku jedne intravenske infuzije. Dodatna infuzija se primjenjuje u istoj dozi u slučaju pogoršanja simptoma i to nakon najmanje 8 sati od primanja prve infuzije [76].

#### **4.6.3.1.2. Djelotvornost i sigurnost**

U Ujedinjenom Kraljevstvu provedena je studija RECOVERY u hospitaliziranih bolesnika odrasle dobi, oboljelih od teškog oblika infekcije COVID-19. Ispitivanju je podvrgnuto 4116 ispitanika s hipoksijom (definirana kao zasićenost kisikom < 92% ili primjena terapije kisikom) i dokazanom sistemskom upalom ( $CRP \geq 75$  mg/l). Od toga je 82% ispitanika primalo sistemske kortikosteroide. Randomizirani su u omjeru 1:1 za primanje uobičajene skrbi u odnosu na uobičajenu skrb i tocilizumab u dozi od 400 mg do 800 mg (ovisno o tjelesnoj težini). U slučaju da nije došlo do poboljšanja stanja u bolesnika, druga doza se mogla primijeniti nakon 12-24 sati. Primarni ishod liječenja bila je smrtnost unutar 28 dana od početka terapije.

621 od 2022 bolesnika liječenih tocilizumabom (31 %) umrlo je unutar 28 dana od početka liječenja u usporedbi sa 729 od 2094 bolesnika koji su primali samo uobičajenu skrb (35 %). Dodatno, 57 % bolesnika koji su primali tocilizumab bilo je otpušeno iz bolnice unutar 28 dana, u usporedbi s 50 % bolesnika koji su primali samo uobičajenu skrb.

Ispitivanjem je ustanovljeno da tocilizumab u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika s hipoksijom i sustavnom upalom poboljšava preživljavanje, doprinosi kraćem zadržavanju oboljelih u bolnici te smanjuje rizik za potrebom invazivne mehaničke ventilacije. Liječenje tocilizumabom je dodatno doprinosilo terapiji sistemskim kortikosteroidima.

U ovom ispitivanju prijavljene su tri ozbiljne nuspojave koje su vjerovatno bile povezane s tocilizumabom: upala srednjeg uha, stafilokokna bakterijemija i apsces pluća [78].

#### **4.6.3.2. ANAKINRA**

##### **4.6.3.2.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Djelatna tvar anakinra djeluje na način da inhibira vezivanje interleukina-1 $\alpha$  i interleukina-1 $\beta$  na receptor glavnog proupalnog citokina interleukina-1 tipa I. Proizvedena je na stanicama bakterije *Escherichia coli* metodama tehnologije rekombinantne DNA.

Lijek je trenutno indiciran za liječenje reumatoidnog artritisa, bolesti COVID-19, sindroma periodičnih vrućica, periodičnih sindroma povezanih s kriopirinom (engl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS), obiteljske mediteranske groznice (engl. *Familial Mediterranean Fever*, FMF) i Stillove bolesti.

Kod oboljelih od bolesti COVID-19, koristi se bolesnika odrasle dobi s pneumonijom kojima je potrebna terapija kisikom (visokoprotocnim i niskoprotocnim sustavima) te kod povećanog rizika od zatajenja disanja. Zatajenje disanja je definirano koncentracijom topljivog receptora za urokinazni tip aktivatora plazminogena (engl. *soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) u plazmi  $\geq 6$  ng/ml.

Primjenjuje se supkutano u dozi od 100 mg jednom dnevno tijekom desetodnevnog ciklusa liječenja [79].

#### **4.6.3.2.2. Djelotvornost i sigurnost**

Ispitivanje SAVE-MORE ispitivalo je novi pristup u liječenju bolesti COVID-19, koji se oslanja na ranu identifikaciju bolesnika s rizikom od nepovoljnog ishoda korištenjem suPAR-a i pružanjem ciljanog liječenja anakinrom. Većina ispitivane populacije imala je teški COVID-19, a 85,9 % primalo je standardnu skrb koja je uključivala deksametazon. Rezultati su pokazali značajnu učinkovitost desetodnevne supkutane primjene anakinre u bolesnika s COVID-19 sa suPAR-om u plazmi  $\geq 6$  ng/ml. Klinička korist od liječenja anakinrom bila je očita već od 14. dana i održala se do 28. dana. Udio bolesnika koji se u potpunosti oporavio unutar 28 dana od početka liječenja premašio je 50 % (50.4 % u usporedbi s 26.5 % koji su primili placebo). Relativno smanjenje smrtnosti iznosilo je 55 %.

Incidencija vrlo čestih ozbiljnih nuspojava, uglavnom infekcija, bila je niža u bolesnika liječenih anakinrom nego u placebo skupini. Najčešće neozbiljne nuspojave bile su povećane vrijednosti jetrene funkcije i hiperglikemija čija je učestalost bila usporediva između obje skupine, osim neutropenije koja je bila učestalija u skupini liječenoj anakinrom. [80].

#### **4.6.4. ANTIVIROTICI ZA SISTEMSKU PRIMJENU**

Trenutno odobren antivirusik koji se primjenjuje sistemski je lijek Veklury® (remdesivir) koji je 3. srpnja 2020 odobren za stavljanje u promet u Europskoj uniji [30].

##### **4.6.4.1. REMDESIVIR**

###### **4.6.4.1.1. Mehanizam djelovanja i indikacije**

Remdesivir sprječava umnožavanje virusa unutar stanica inhibicijom virusne RNA polimeraze koja je nužna za stvaranje virusne RNA. Prvotno je bio razvijen za liječenje bolesti uzrokovane virusom ebole [81].

Namijenjen je liječenju bolesti COVID-19 u odraslih i djece u dobi od najmanje 4 tjedna (težine od barem 3 kg) i starijih s pneumonijom čije liječenje zahtijeva dodatni kisik te u odraslih i djece (težine od barem 40 kg) kojima nije potrebna terapija kisikom, a imaju povećani rizik za razvoj težeg oblika bolesti COVID-19.

Na početku terapije u odraslih i djece težine barem 40 kg primjenjuje se intravenska infuzija od 200 mg prvog dana, nakon čega slijedi doza od 100 mg jednom dnevno.

Trajanje liječenja pneumonije u odraslih i djece koje zahtijeva dodatni kisik ne smije biti dulje od 10 dana.

U odraslih osoba i djece težine barem 40 kg kojima nije potreban dodatni kisik liječenje treba provoditi 3 dana u roku od sedam dana od pojave simptoma. [82].

#### 4.6.4.1.2. Djelotvornost i sigurnost

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje u odraslih hospitaliziranih bolesnika oboljelih od COVID-19, koji su imali dokaze infekcije donjeg respiratornog trakta. Ukupno je 1062 bolesnika nasumično raspoređeno za desetodnevnu primjenu remdesivira u dozi od 200 mg prvog dana, i zatim po 100 mg jednom dnevno tijekom 9 dana ili za primjenu placeba. Primarna mjera ishoda je bilo vrijeme potrebno do oporavka, odnosno trenutka kada su bolesnici bili otpušteni iz bolnice.

U skupini koja je primala remdesivir, medijan vremena oporavka iznosio je 10 dana, u odnosu na 15 dana u skupini koja je primala placebo.

Među bolesnicima koji su oboljeli od težeg oblika bolesti (bolesnici čija je zasićenost kisikom izmjerena pulsним oksimetrom  $\leq 94$  %, respiratornom frekvencijom  $\geq 24$  udisaja/min i s potrebom za kisikom ili mehaničkom ventilacijom), medijan vremena do oporavka iznosio je 11 dana u skupini koja je primala remdesivir u odnosu na 18 dana u skupini koja je primala placebo.

Smrtnost iz bilo kojeg razloga iznosila je 15 dana nakon liječenja 6,7 % u skupini koja je primala remdesivir i 11,9 % u skupini koja je primala placebo, a 29 dana nakon liječenja 11,4 % u skupini koja je primala remdesivir i 15,2 % u skupini koja je primala placebo.

Ozbiljne nuspojave prijavljene su kod 131 od 532 bolesnika koji su primali remdesivir (24,6 %) i u 163 od 516 bolesnika koji su primali placebo (31,6 %). Zabilježeno je 47 ozbiljnih nuspojava respiratornog zatajenja u skupini s remdesivirom (8,8%), a 80 nuspojava je zabilježeno u skupini placebo (15,5 %).

Neozbiljne nuspojave (smanjena glomerularna filtracija, smanjena razina hemoglobina, smanjen broj limfocita, zatajenje disanja, anemija, pireksija, hiperglikemija, povišen kreatinin,



hiperglikemija) zabilježene su u najmanje 5% bolesnika, a njihova pojavnost je bila usporediva u objema skupinama [83].

U drugom randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju sudjelovalo je 562 nehospitalizirana bolesnika s visokim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19 i hospitalizacije. Prosječna dob bolesnika bila je 50 godina sa sljedećim najčešćim faktorima rizika za progresiju bolesti: šećerna bolest (61,6 %), pretilost (55,2 %) i hipertenzija (47,7 %). Hospitalizacija ili smrtnost u bolesnika s potvrđenom infekcijom COVID-19 zabilježeni su u 2 (0,7 %) bolesnika koji su primali remdesivir u odnosu na 15 (5,3 %) bolesnika u skupini placebo do dana 28.

Rezultati su uz prihvatljiv sigurnosni profil lijeka pokazali da je rizik od hospitalizacije ili smrti povezane s COVID-19 smanjen do dana 28 nakon liječenja za 87 % u bolesnika koji su primali remdesivir tijekom tri dana liječenja u odnosu na placebo [84].

## 5. ZAKLJUČAK

Zahvaljujući iznimnim naporima stručne i znanstvene javnosti od proglašenja pandemije COVID-19 u ožujku 2020., možemo reći da danas postoje učinkovita cjepiva i lijekovi protiv bolesti COVID-19 s prihvatljivim sigurnosnim profilom.

Cjepiva protiv bolesti COVID-19 su prošla kroz opsežna klinička ispitivanja koja su uključivala desetke tisuća ispitanika kako bi se osigurala njihova sigurnost i učinkovitost. Na temelju tih podataka dobili su regulatorno odobrenje za stavljanje u promet.

Uobičajene nuspojave cjepiva obične su blage i privremene, a uključuju bol na mjestu primjene cjepiva, umor, glavobolju i blagu vrućicu. Iako su vrlo rijetke, neka cjepiva su povezana s rijetkim nuspojavama, poput poremećaja zgrušavanja krvi ili miokarditisa. Međutim, dobrobiti cijepljenja u sprječavanju bolesti COVID-19 nadmašuju ove rizike.

Neka cjepiva se koriste za homologno, a neka za heterologno docjepljivanje u svrhu održavanja visoke razine specifičnih protutijela i bolje kontrole širenja zaraze virusa SARS-CoV-2.

Kontinuiranim istraživanjem i razvojem cjepiva, danas postoje i prilagođena cjepiva koja pružaju bolju zaštitu protiv prevladavajućih varijanti virusa SARS-CoV-2.

Dok su COVID-19 cjepiva primarno dizajnirana za prevenciju bolesti COVID-19, danas su dostupni lijekovi koji se mogu koristiti za liječenje već zaraženih pojedinaca virusom SARS-CoV-2 i tako doprinosti u kontroli i smanjenju napredovanja bolesti odmah nakon njihove primjene. Dobar su izbor kod pojedinaca koji se ne mogu cijepiti i kojima je potrebna dugoročna prevencija.

Budući da je situacija s bolesti COVID-19 dinamična, ključno je pratiti najnovije smjernice i preporuke zdravstvenih regulatornih tijela i stručnjaka o najnovijim informacijama o liječenju i prevenciji bolesti COVID-19.

## 6. LITERATURA

1. Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M i sur. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2021;10:100694.
2. Vince A. COVID-19, pet mjeseci kasnije. *Liječnički vjesnik* 2020;142(3-4):55-63.
3. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(18):1757-1766.
4. Gao YD, Ding M, Dong X i sur. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021;76(2):428-455.
5. Worldometer: Covid-19 coronavirus pandemic.  
*Dostupno na: <https://www.worldometers.info/> Datum pristupa: 19.09.2023.*
6. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP i sur. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol* 2021;93(1):275-299.
7. Resal R. Analysis of non-structural proteins, NSPs of SARS-CoV-2 as targets for computational drug designing. *Biochemistry and Biophysics Reports* 2021;25:100847.
8. Martínez-Flores D, Zepeda-Cervantes J, Cruz-Reséndiz A i sur. SARS-CoV-2 Vaccines Based on the Spike Glycoprotein and Implications of New Viral Variants. *Front. Immunol* 2021;12:701501.
9. Diab AM, Carleton BC, Goralski KB. COVID-19 pathophysiology and pharmacology: what do we know and how did Canadians respond? A review of Health Canada authorized clinical vaccine and drug trials. *Can J Physiol Pharmacol* 2021;99(6):577-588.

10. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022;23(2):165-176.
11. Soy M, Keser G, Atagündüz P. Pathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Turk J Biol* 2021;45(4):372-3896.
12. Barouch DH. Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med* 2022;387(11):1011-1020.
13. Hosseini A, Hashemi V, Shomali N i sur. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother* 2020;132:110859.
14. Schiuma G, Beltrami S, Bortolotti D i sur. Innate Immune Response in SARS-CoV-2 Infection. *Microorganisms* 2022;10(3):501.
15. Rommasi F, Nasiri MJ, Mirsaeidi M. Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: possible mechanism of action and immunopathology features. *Mol Cell Biochem* 2022; 477(3):711-726.
16. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020; 50(SI-1):563-570.
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): variants of concern. *Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> Datum pristupa: 14.09.2023.*
18. Boroojerdi MH, Al Jabry T, Mirarefn SMJ i sur. Insights into organoid-based modeling of COVID-19 pathology. *Virology Journal* 2023;20:37.
19. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC i sur. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324(8):782–793.

20. Zhang Z, Shen Q, Chang H i sur. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Front Immunol* 2022;13:843928.
21. Soraci L, Lattanzio F, Soraci G i sur. COVID-19 Vaccines: Current and Future Perspectives. *Vaccines* 2022;10(4):608.
22. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ i sur. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(2):202-221.
23. Burckhardt RM, Dennehy JJ, Poon LLM i sur. Are COVID-19 Vaccine Boosters Needed? The Science behind Boosters. *J Virol* 2022;96(3):e0197321.
24. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS i sur. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J* 2022;19(1):92.
25. Balkhair A, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: results of a prospective, openlabel, interventional study. *Int J Infect Dis.* 2021;103:288–96.
26. Widyasari K, Kim J. A Review of the Currently Available Antibody Therapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Antibodies* 2023;12(1):5.
27. Halmed: Covid 19: Lijekovi i cjepiva.  
*Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Lijekovi-i-cjepiva/2022/Radna-skupina-za-hitne-slucajeve-pri-EMA-i-upozorava-da-monoklonska-antitijela-mozda-nece-biti-djelotvorna-protiv-novonastalih-sojeva-virusa-SARS-CoV-2/3034>*  
*Datum pristupa: 15.04.2023*
28. M. Blekić, B. Kljaić Bukvić, Cjepiva za koronavirusnu bolest (COVID-19), *Liječ Vjesn* 2021;143:192–208.

29. Al-Jighefee HT, Najjar H, Ahmed MN i sur. COVID-19 Vaccine Platforms: Challenges and Safety Contemplations. *Vaccines* 2021;9(10):1196.
30. European Medicines Agency (EMA): COVID-19 vaccines.  
*Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines> Datum pristupa: 14.09.2023.*
31. Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR i sur. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int J Biol Macromol* 2021;188:740-750.
32. Fang E, Liu X, Li M i sur. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022;7:94.
33. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Comirnaty.  
*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 5.09.2023.*
34. Thomas S.J, Moreira E.D, Kitchin N i sur. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021;385:1761-73.
35. Mevorach D, Anis E, Cedar N i sur. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;385:2140-9.
36. Price A.M, Olson S.M, Newhams M.M i sur. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2022;386:1899-909.
37. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R i sur. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:2413-20.
38. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Spikevax.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 23.09.2023.*

39. Baden L.R, El Sahly H.M, Essink B. i sur. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.

40. Halmed: Što sadrži proteinsko cjepivo protiv bolesti COVID-19?

*Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Sto-sadrze-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-/Sto-sadrzi-proteinsko-cjepivo-protiv-bolesti-COVID-19/> Datum pristupa: 10.09.2023.*

41. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Nuvaxovid.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 10.09.2023.*

42. European Medicines Agency (EMA): Pregled informacija o cjepivu Nuvaxovid i zašto je odobreno u EU-u.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nuvaxovid-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nuvaxovid-epar-medicine-overview_hr.pdf) Datum pristupa: 10.09.2023.*

43. Heath P.T, Galiza E.P, Baxter D.N i sur. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385:1172-83.

44. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava VidPrevtyn Beta.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidprevtyn-beta-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidprevtyn-beta-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 25.06.2023.*

45. European Medicines Agency (EMA): EMA recommends approval of VidPrevtyn Beta as a COVID 19 booster vaccine.

*Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-vidprevtyn-beta-covid-19-booster-vaccine> Datum pristupa: 25.06.2023.*

46. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava VidPrevtyin Beta.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimervax-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimervax-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 16.04.2023.*

47. HALMED: EMA preporučila odobravanje cjepiva Bimervax za docjepljivanje protiv bolesti COVID-19.

*Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2023/EMA-preporucila-odobravanje-cjepiva-Bimervax-za-docjepljivanje-protiv-bolesti-COVID-19/3089>*

*Datum pristupa: 16.04.2023.*

48. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Vaxzevria.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 20.09.2023.*

49. Mascellino MT, Di Timoteo F, De Angelis M i sur. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. Infect Drug Resist 2021; 31;14:3459-3476.

50. Falsey A.R, Sobieszczyk M.E, Hirsch I i sur. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2021;385:2348-60.

51. European Medicines Agency (EMA): Plan upravljanja rizikom Vaxzevria.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf) Datum pristupa: 20.09.2023*



52. Halmed: COVID-19: Novosti vezane uz lijekove i cjepiva.

*Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Lijekovi-i-cjepiva/2021/Novosti-o-cjepivima-protiv-bolesti-COVID-19-te-drugim-pitanjima-sa-sjednice-PRAC-a-odrzane-od-3-do-6-svibnja-2021-godine-/2621> Datum pristupa: 20.09.2023*

53. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava JCOVDEN.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 2.09.2023.*

54. HALMED: Što sadrže vektorska cjepiva protiv bolesti COVID-19?

*Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Sto-sadrze-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-/Sto-sadrze-vektorska-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19/> Datum pristupa: 2.09.2023.*

55. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A. i sur. Safety and Efficacy of Single-Dose

Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021;384:2187-201.

56. International Veterinary Vaccinology Network: COVID-19 vaccine: the eight technologies being tested.

*Dostupno na: <https://www.intvetvaccnet.co.uk/blog/covid-19/vaccine-eight-types-being-tested> Datum pristupa: 1.04.2023.*

57. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Valneva.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 10.04.2023.*

58. Lazarus R, Querton B, Corbic Ramljak I. i sur. Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunobridging trial. *Lancet Infect Dis* 2022; 5:S1473-3099(22)00502-3.

59. European Medicines Agency (EMA): Valneva Medicine Overview.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-medicine-overview_hr.pdf) Datum pristupa: 13.09.2023.*

60. European Medicines Agency (EMA): Pitanja i odgovori o popisu od deset potencijalnih terapeutika protiv bolesti COVID-19.

*Dostupno na: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/hr/qanda\\_21\\_5367](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/hr/qanda_21_5367) Datum pristupa: 5.11.2022.*

61. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E i sur. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19. *JAMA* 2022; 327(13):1236-1246

62. European Medicines Agency (EMA): Pregled informacija o lijeku Ronapreve i zašto je odobren u EU-u.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ronapreve-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ronapreve-epar-medicine-overview_hr.pdf) Datum pristupa: 3.11.2022.*

63. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Regkirona.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 30.08.2023.*

64. Kim JY, Săndulescu O, Preotescu LL i sur. A Randomized Clinical Trial of Regdanvimab in High-Risk Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 8;9(8):ofac406.

65. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Ronapreve.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 15.09.2023.*

66. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T i sur. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 385:1184-1195

67. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T i sur. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 21;384(3):238-251.

68. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ i sur. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med. 2021; 23;385(13):1184-1195.

69. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Xevudy.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 28.01.2023*

70. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Evusheld.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 3.11.2022.*

71. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S i sur. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022; 386(23):2188-2200.

72. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F i sur. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022;10(10):985-996.

73. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Paxlovid.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 3.11.2022.*

74. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A i sur. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386: 1397-408.

75. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M i sur. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med* 2022;387:790-8.

76. Kaye AG, Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. *PeerJ* 2020; 2;8:e10322.

77. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava RoActerma.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 3.11.2022.*

78. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397(10285):1637-1645.

79. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Kineret.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 3.11.2022.*

80. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H i sur. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 27, 1752–1760 (2021).

81. Halmed: Odbren prvi lijek za liječenje bolesti COVID-19

*Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2020/Odobren-prvi-lijek-za-lijecenje-bolesti-COVID-19/2400/> Datum pristupa: 16.12.2023.*

82. European Medicines Agency (EMA): Sažetak opisa svojstava Veklury.

*Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_hr.pdf) Datum pristupa: 16.02.2023.*

83. Beigel J.H, Tomashek K.M, Dodd L.E i sur. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med 2020;383:1813-26.

84. Gottlieb R.L, Vaca C.E, Paredes R i sur. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med 2022;386:305-15.

## 7. POPIS SKRAĆENICA

ACE2	enzim konvertaza angiotenzina 2 (engl. angiotensin converting enzyme 2)
APC	antigen prezentirajuće stanice (engl. antigen Presenting Cell)
ARDS	akutni respiratorni distres sindrom (engl. acute respiratory distress syndrome)
CoV	koronavirus (engl. coronavirus)
COVID-19	koronavirusna bolest 2019 (engl. coronavirus disease-19)
CRP	C reaktivni protein (engl. C-reactive protein)
DIC	diseminirana intravaskularna koagulacija (engl. disseminated intravascular coagulation)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)
ECDC	Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (eng. European Centre for Disease Prevention and Control)
EEA	Europski gospodarski prostor (engl. European Economic Area)
EMA	Europska Agencija za lijekove (eng. European Medicines Agency)
ER	Endoplazmatski retikulum (eng. endoplasmatic reticulum)
EU	Europska unija (engl. European Union)
Fab	Fragment vezujućeg antigena (engl. antigen binding fragment)
GBS	Guillain-Barréov sindrom (engl. Guillain-Barré syndrome)
GISAID	Globalna znanstvena inicijativa i primarni izvor koji omogućuje otvoren pristup genomskim podacima za gripa virus i novi

	koronavirus odgovoran za COVID-19 (engl. Global initiative on sharing all influenza data)
GM-CSF	čimbenik rasta makrofaga (engl. granulocyte macrophage colony-stimulating factor)
HCoV	humani koronavirus (engl. human coronavirus)
ICTV	Međunarodni odbor za taksonomiju virusa (engl. International Committee on Taxonomy of Viruses)
IFN-I	inteferon tipa I (engl. type-I interferons)
IFN $\gamma$	interferon gama (engl. interferon gamma)
IL	interleukin (engl. <i>interleukin</i> )
MERS-CoV	bliskoistočni respiratorni sindrom koronavirusa (engl. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus)
MHC	glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. major histocompatibility complex)
nCoV	novi koronavirus (engl. novel Coronavirus)
NIH	Nacionalni instituti za zdravlje (engl. National Institutes of Health )
NK	Prirodnoubilačke stanice (engl. natural killer cells)
ORF	okvir za čitanje (engl. open reading frame)
PCR	lančana reakcija polimeraze (engl. polymerase chain reaction)
PHEIC	Javnozdravstveno hitno stanje od međunarodnog značaja (engl. Public Health Emergency of Intenational Concern)
RBD	receptor-vezujuća domena (engl. receptor- binding domain)
RNA	ribonukleinska kiselina (engl. ribonucleic acid)

RT-PCR	lančana reakcija polimerazom s reverznom transkripcijom (engl. reverse transcription polymerase chain reaction)
SARS-CoV	koronavirus s teškim akutnim respiratornim sindromom (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus)
SARS-CoV-2	koronavirus 2 s teškim akutnim respiratornim sindromom (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
suPAR	topljivi receptor za urokinazni tip aktivatora plazminogena (engl. soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i> )
TLR	Tool like receptor (engl. toll-like receptors)
TNF- $\alpha$	tumorski faktor nekroze-alfa (engl. tumor necrosis factor-alpha)
TTS	tromboza praćena trombocitopenijom (engl. thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS)