



Pregled | Review

# Cjepiva za koronavirusnu bolest (COVID-19)

## Coronavirus (COVID-19) vaccines

Mario Blekić<sup>1,2,3</sup> , Blaženka Kljaić Bukvić<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Odjel za pedijatriju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

<sup>2</sup> Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek

### Deskriptori

INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – epidemiologija, imunologija, prevencija; COVID-19 – epidemiologija, imunologija, prevencija; PANDEMIJA – prevencija; CJEPIVA ZA COVID-19 – imunologija, nuspojave; VIRUSNA CJEPIVA – imunologija, nuspojave; CIJEPLJENJE – nuspojave; ALERGIJA NA LIJEKOVE – etiologija; DJELOTVORNOST CJEPIVA; ZDRAVSTVENI PRIORITETI

### Descriptors

CORONAVIRUS INFECTIONS – epidemiology, immunology, prevention and control; COVID-19 – epidemiology, immunology, prevention and control; PANDEMICS – prevention and control; COVID-19 VACCINES – adverse effects, immunology; VIRAL VACCINES – adverse effects, immunology; VACCINATION – adverse effects; DRUG HYPERSENSITIVITY – etiology; IMMUNOGENICITY, VACCINE; HEALTH PRIORITIES

Pandemija koronavirusne bolesti (COVID-19) trenutna je globalna kriza s pogubnim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. U trajanju od samo godinu dana praćena je velikim brojem žrtava (~3,3 milijuna) u svijetu i Republici Hrvatskoj (~7,5 tisuća), a utjecala je na živote više milijardi ljudi.<sup>1</sup> Protiv ove bolesti ne postoji specifičan lijek, a u skorije vrijeme nije na vidiku registracija nekoga djelotvornog lijeka. Hidroksiklorokin i remdesivir korišteni su kao očajnička mjera za borbu protiv COVID-19 na temelju nekoliko neuvjerljivih studija.<sup>2–4</sup> Za zaustavljanje pandemije potreban je lijek koji je puno učinkovitiji od dosadašnjih. Navedeni lijekovi i drugi lijekovi mogu spasiti živote, ali nisu ni blizu toliko moćni da nam vrate normalan život. Iz tog su razloga brojne države i svjetska znanstvena zajednica uložili velike napore u istraživanje mogućnosti proizvodnje cjepiva protiv ove bolesti. Prema informativnom portalu *The New York Times Coronavirus Vaccine Tracker* trenutno se testira >60 cjepiva u kliničkim ispitivanjima na ljudima, a dvadesetak ih je stiglo do završne faze testiranja. Najmanje 85 pretkliničkih cjepiva pod aktivnim je istraživanjem na životinjama.<sup>5</sup> Od prosinca 2020. godine ipak se nazire moguće rješenje koronavirusne krize, a za dovršetak borbe protiv ove pandemije već je pripremljeno

**SAŽETAK.** Globalna pandemija koronavirusne bolesti zahtijeva brzo rješenje u obliku procjepijavanja populacije. Cjepiva obično zahtijevaju godine istraživanja i ispitivanja prije nego što dođu u primjenu, no 2020. godine znanstvena zajednica pokrenula je istraživanja s ciljem proizvodnje cjepiva u do sada rekordno kratkom vremenskom roku. Trenutno se testira više od 60 cjepiva u kliničkim ispitivanjima na ljudima, a dvadesetak ih je stiglo do završne faze testiranja. U tijeku su dogovori oko sklapanja ugovora s proizvođačima cjepiva i sklapanju se sporazumi za proizvodnju, kupnju i opskrbu cjepiva. Postupci nabave u Hrvatskoj i svijetu dugo traju, a ugovara se s više proizvođača. Članak objedinjuje trenutno dostupne podatke o učinkovitosti, sigurnosti i dostupnosti cjepiva.

**SUMMARY.** A global pandemic of coronavirus disease requires a rapid solution by achieving the herd immunity with global vaccination. Production of the vaccines usually requires years of research and testing before they can be used. In 2020, the scientific community launched worldwide research with the aim of producing vaccines in a record time. More than 60 vaccines are currently being tested in human clinical trials, and about 20 of them have reached the final stages of testing. Arrangements are underway to conclude contracts with vaccine manufacturers, and agreements are being reached for the production, purchase and supply of the vaccines. Procurement agreements take a long time and are contracted with several manufacturers. This article reviews currently available data on vaccine efficacy, safety and availability.

nekoliko cjepiva koja su od agencija za lijekove već odobrena ili koja će uskoro biti odobrena za primjenu.<sup>5</sup> Europska komisija u ime članica Europske unije od 30. srpnja 2020. pregovara s proizvođačima cjepiva i sklapa sporazume za proizvodnju, kupnju i opskrbu cjepiva protiv COVID-19. Postupci nabave i dalje traju, a ugovara se s više proizvođača. Do sada su za RH zaključeni ugovori s četirima proizvođačima (ukupno 5.600.000 doza cjepiva do kraja 2021. godine):<sup>6</sup>

- *AstraZeneca/Oxford* (adenovirusno vektorsko) – 2.700.000 doza
- *Johnson & Johnson/Janssen* (adenovirusno vektorsko) – 900.000 doza
- *Pfizer/BioNTech* (mRNK tehnologija) – 1.000.000 doza
- *Moderna* (mRNK tehnologija) – 1.000.000 doza

U tijeku su dogovori oko sklapanja ugovora s proizvođačem cjepiva *CureVac* (mRNK tehnologija), a

#### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Mario Blekić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-2779-4651>  
Odjel za dječje bolesti, OB „Dr. Josip Benčević“,  
Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod,  
e-pošta: [blekic1978@yahoo.com](mailto:blekic1978@yahoo.com)

Primljeno 22. veljače 2021., prihvaćeno 17. svibnja 2021.

predloženo je tražiti 500.000 doza dok postoji neobvezujuća mogućnost nabave i cjepiva *Sanofi/GSK* (proteinska podjedinica s adjuvansom).

S obzirom na to da se sva cjepiva primjenjuju u dvjema dozama s različitim razmacima, do sada ugovorena količina dostatna je za cijepljenje 2,8 milijuna stanovnika.<sup>6</sup>

Iako se radi na tome da se brzo i ravnopravno uvede sigurno i djelotvorno cjepivo, nužno je nastaviti s ključnim javnozdravstvenim aktivnostima kako bismo suzbili prijenos i smanjili smrtnost.

### Razvoj cjepiva za koronavirusnu bolest

Imunizacija je priča o uspjehu u zdravstvu jer se njome spašavaju milijuni života svake godine. Do sada su razvijena cjepiva za sprječavanje više od 20 životno ugrožavajućih bolesti, pomažući ljudima svih dobnih skupina da žive dulje i zdravije.<sup>7</sup> Ubrizgavanje cjepiva u neimunu osobu izaziva aktivan imunitet protiv istih, ali modificiranih patogena. Uspješno djelovanje cjepiva je složen proces i ovisi o biologiji virusa i vrsti imunološkog odgovora koji tijelo producira protiv organizma. Cjepiva uspješno sprječavaju dosta bolesti, ali nisu učinkovita za sve zarazne bolesti. Primjerice, razvoj cjepiva protiv virusa humane imunodeficijencije i virusa hepatitisa C pokazao se izazovnim.<sup>8,9</sup>

Dana 9. siječnja 2020. kineske zdravstvene vlasti i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavile su otkriće novog koronavirusa, poznatog kao 2019-nCoV, koji je potvrđen kao uzročnik odgovoran za slučajeve upale pluća. S obzirom na to da je sekvenciranje genoma virusa ključno za razvoj specifičnih dijagnostičkih testova i utvrđivanje potencijalnih mogućnosti liječenja<sup>10</sup>, kineske vlasti su već tijekom vikenda od 11. do 12. siječnja podijelile cijeli slijed genoma koronavirusa. Ubrzo su uslijedila prva istraživanja, ali i suradnja među znanstvenicima i proizvođačima cjepiva i lijekova. Pored složenosti pronalaska najučinkovitijih kandidata za cjepivo i sâm postupak proizvodnje je složen jer je potreba za cjepivom na globalnoj razini vrlo velika. Uz to, potreba za više od jedne injekcije za postizanje optimalne imunosti i različiti načini skladištenja cjepiva povećavaju složenost proizvodnje i distribucije.

Razvoj cjepiva od istraživačke do postmarketinške faze dugotrajan je proces i uglavnom traje između 5 i 10 godina.<sup>11</sup> Regulatorna tijela kao što su SZO, Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) i Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) te nacionalna tijela mnogih zemalja izdala su smjernice relevantne za kliničku procjenu cjepiva.<sup>12–14</sup> Svako novo cjepivo prije nego što dobije licencu i stavi se u promet slijedi strogi protokol u istraživanju i razvoju, a smjernice za razvoj cjepiva strože su od onih namijenjenih

razvoju lijekova jer su cjepiva namijenjena za globalnu uporabu, a daju se zdravoj populaciji, uključujući djecu, trudnice i starije osobe.

Razvoj cjepiva prolazi kroz stupnjeve koji su načelno podijeljeni u faze<sup>15</sup>:

- istraživačka faza
- pretklinička faza
- klinička faza (dodatno je podijeljena u tri faze – I., II. i III. faza)
- postmarketinška faza.

Potrebne su dvije regulatorne dozvole<sup>15</sup>, a to su:

- odobrenje kliničkog ispitivanja (engl. *Clinical Trial Authorization*, CTA) prije kliničke faze kako bi se omogućilo prvo testiranje na ljudima (engl. *“First-in-human” testing*)
- zahtjev za biološku licencu/odobrenje (engl. *Biologic License Application/Approval*, BLA) za stavljanje cjepiva na tržište nakon uspješnih kliničkih ispitivanja.

Proces razvoja cjepiva protiv koronavirusne bolesti znatno je skraćen u pretkliničkoj fazi uz pomoć moderne „tehnologije platforme za razvoj kandidatskog cjepiva“, a uz to pokretanjem brzih odobrenja regulatornih agencija za klinička ispitivanja. Američkoj biotehnološkoj tvrtki *Moderna* uz pomoć tehnologije platforme trebalo je svega 42 dana da od analize sekvenci virusa stvori kandidatsko cjepivo nove generacije (mRNA-1273), za što bi uz upotrebu ranijih tehnologija za razvoj takvog cjepiva obično trebalo oko dvije godine.<sup>16</sup> Za usporedbu, trebalo je oko 20 mjeseci da se počne testirati kandidatsko cjepivo za epidemiju teškoga akutnog respiratornog sindroma (engl. *Severe acute respiratory syndrome*, SARS) 2002./2003. godine nakon što je taj virus sekvencioniran.<sup>16</sup> Tehnologija platforme nudi nekoliko prednosti u razvoju cjepiva, a to uključuje automatizaciju procesa, veću brzinu, sposobnost razvoja nekoliko prototipnih cjepiva iz jedinstvenog sustava te veću isplativost. Uz sve ostale tipove cjepiva, ova tehnologija omogućava da se s lakoćom razvijaju i složena glasnica RNK (engl. *messenger RNA*, mRNA) cjepiva. Cjepivo koje je razvila platformska tehnologija temeljeno na mRNK-u čini se posebno obećavajućim u smislu jednostavnosti proizvodnje i prilagodljivosti različitim ciljevima.<sup>17</sup> Budući da se kandidatska cjepiva mogu razviti za nekoliko dana, a ne godina, tehnologija platforme prozvana je ključnom u preokretu u borbi protiv epidemija ili pandemija uzrokovanih novim uzročnicima.<sup>18,19</sup>

Ipak, klinička ispitivanja koja slijede i koja se rade prema jedinstvenom protokolu dugotrajna su i ograničavaju brzinu razvoja cjepiva. Kako bi se ubrzao proces prikupljanja podataka u ovoj pandemiji razvijale su se i inovativne metode prikupljanja podataka, a kako bi se skratilo vrijeme za odobrenje cjepiva paralelno su se radila i klinička ispitivanja (faza I-II). Pojedini istraživači su počeli prikupljati podatke o djelotvornosti iz

same faze II. Ako se prihvate etičke dileme vremenskog preklapanja kliničkih istraživanja u slučaju COVID-19, podaci o djelotvornosti cjepiva protiv COVID-19 postaju dostupni za nekoliko tjedana, a ne godina.<sup>20</sup> Međutim, opasno je davanje odobrenja za cjepivo bez dokaza da je ono imunogeno, učinkovito i sigurno (faza III).

Brzinu razvoja cjepiva ograničava i trošak razvoja jednoga novog cjepiva protiv zarazne bolesti, a on premašuje milijardu američkih dolara. U trošak su uračunata cjepiva koja se napuštaju tijekom razvojnog procesa. Da se ubrza proces u koronavirusnoj pandemiji dosta vladinih i nevladinih agencija podržalo je institucije s dovoljno sredstava.

U procesu razvoja cjepiva izazov je i „stopa uspješnosti“ razvoja cjepiva, a ona je u razdoblju 2000. – 2010. bila <10%. Prema podacima iz 2016. godine, od faze kliničkih ispitivanja cjepiva do licence dospijeva 20% kandidata.<sup>21</sup> Među novim cjepivima protiv koronavirusne bolesti proizvedeno je nekoliko cjepiva nove generacije temeljenih na tehnologiji nukleinskih kiselina, a takva tehnologija do sada nije bila u kliničkoj praksi protiv bilo koje zarazne bolesti.

### Platforme za cjepivo protiv COVID-19

Cjepiva protiv SARS-CoV-2 razvijaju se na nekoliko različitih platformi.<sup>22</sup> U istraživanjima se koristi nekoliko različitih koncepata za razvoj kandidatskih cjepiva protiv COVID-19. U četiri glavne skupine ima ih ukupno osam, a svaki ima posebnu strukturu, svoje prednosti i nedostatke, imunogenost i učinkovitost, svoj sigurnosni profil<sup>23</sup>:

1. **Virusna cjepiva u užem smislu**
  - a. živa oslabljena (atenuirana)
  - b. inaktivirana
2. **Cjepiva s virusnim vektorom**
  - a. vektorska cjepiva nesposobna za replikaciju
  - b. vektorska cjepiva sposobna za replikaciju
3. **Cjepiva od nukleinskih kiselina**
  - a. RNK-cjepiva
  - b. DNK-cjepiva
4. **Cjepiva temeljena na proteinima**
  - a. proteinske podjedinice
  - b. čestice nalik virusu.

Neke platforme koriste tradicionalni pristup, poput cjepiva s inaktiviranim virusom ili cjepiva sa živim oslabljenim virusom, koji se inače koristi za cjepiva protiv gripe i ospica. Drugi pristupi koriste novije platforme, poput cjepiva temeljenih na rekombinantnim proteinima (koriste se npr. za cjepivo protiv humanog papiloma virusa) ili cjepiva s virusnim vektorom (npr. koriste se za cjepiva protiv ebole). Neke platforme,

poput RNK i DNK-cjepiva, nikada do sada nisu bile upotrijebljene u licenciranim cjepivima.

Osobine cjepiva (npr. broj doza, brzina razvoja) ovise o vrsti tehnološke metode koja se koristi.

Većina istraživanja o cjepivima protiv COVID-19 uključuje generiranje odgovora na cijeli ili dio proteina šiljka (engl. *spike protein* ili *protein S*) koji je jedinstven za virus koji uzrokuje COVID-19.<sup>24</sup> Inače SARS-CoV-2 sadrži četiri glavna strukturalna proteina, i to protein šiljka (S), membranski protein (M) i protein omotnice (E), koji su svi ugrađeni u virusnu površinsku ovojnica, te protein koji se zove nukleokapsid (N), a koji se nalazi u jezgri ribonukleoproteina.<sup>24,25</sup> Protein šiljka je odgovoran za prepoznavanje staničnog receptora domaćina i njihovim spajanjem započinje unos virusa. Kad osoba primi cjepivo, ono će pokrenuti imunološki odgovor.

### Opća načela različitih platformi koje se koriste za razvoj cjepiva za SARS-CoV-2

#### 1. Virusna cjepiva

**Inaktivirana ili oslabljena virusna cjepiva** koriste oblik virusa koji je inaktiviran ili oslabljen tako da ne uzrokuje bolest, ali virus ipak generira imunološki odgovor.

**Živa oslabljena cjepiva** proizvode se razvojem genetski oslabljenih verzija virusa divljeg tipa. Razvijaju se procesom u kojem se živi virus prenosi kroz životinjske ili ljudske stanice sve dok mu genom ne mutira pa tako više ne može uzrokovati bolest. Slabljenje virusa može se postići na više načina, npr. genetskom modifikacijom virusa ili uzgojem u nepovoljnim uvjetima da se izgubi virulencija, ali je važno da se održi imunogenost. Oslabljeni virus replicira se u primatelja kao kod prirodne infekcije i uzrokuje jak i dugotrajan imunološki odgovor stanica T i stanica B. Takva cjepiva su dobra za postizanje imuniteta krda u populaciji i blokiranje prijenosa bolesti. Jedna od prednosti živih cjepiva jest da se mogu primjenjivati intranazalno, kao i kod živih atenuiranih cjepiva protiv gripe, te mogu izazvati imunološki odgovor sluznice. Cjepivo od živoga oslabljenog SARS-CoV-2 proizvodi se s idejom da stimulira i humoralni i stanični imunitet na više komponenata cijeloga oslabljenog virusa. Međutim, ipak postoji mala mogućnost povrata na virulentni oblik i pojavu bolesti ili se atenuirani virus može rekombinirati s virusom divljeg tipa. Takva cjepiva trebaju hladni lanac za distribuciju. Nekoliko je živih oslabljenih SARS-CoV-2 cjepiva u predkliničkom razvoju, a jedno je dostiglo ispitivanja na ljudima.<sup>26</sup> Slični primjeri su cjepiva protiv tuberkuloze, velikih boginja, ospica, zaušnjaka, rubeole, rotavirusa, poliomijelitisa itd.

**Inaktivirana cjepiva** proizvode se uzgojem SARS-CoV-2 u staničnoj kulturi, a zatim se virus kemijski

inaktivira.<sup>27,28</sup> Na virus se djeluje npr. formaldehidom ili toplinom i tako se virus ubije, a takva cjepiva su sigurna i ne mogu uzrokovati bolest. Međutim, u tim cjepivima nema replikacije virusa pa izazivaju suboptimalan imunološki odgovor te je potrebno dodavanje adjuvansa i primjena više doza. Budući da je cijeli virus predstavljen imunološkom sustavu, imunološki odgovori vjerojatno će biti potaknuti ne samo na protein šiljka SARS-CoV-2, već i na ostale proteine virusa (M, E i N). Prototipovi inaktiviranih cjepiva protiv SARS-CoV-2 razvijaju se u Kini i Indiji<sup>29,30</sup>; nekoliko ih je u kasnim fazama kliničkih ispitivanja.<sup>26</sup> U takvim cjepivima ponekad je uočeno pogoršanje bolesti uzrokovano antitijelima (engl. *Antibody-Dependent Enhancement*, ADE), a da bi se ono izbjeglo potrebno je tijekom inaktivacije održavati strukturu epitopa na površinskom antigenu. Primjeri drugih takvih cjepiva jesu cjepiva protiv poliomijelitisa, hepatitisa A, bjesnoće itd.

## 2. Cjepiva s virusnim vektorom

Virusna vektorska cjepiva koriste virusni vektor koji je genetski napravljen tako da ne može uzrokovati bolest, ali proizvodi proteine ciljanog virusa (npr. koronavirusa) kako bi sigurno generirao imunološki odgovor. Rekombinantna cjepiva s virusnim vektorom proizvode se rekombinantnom DNK tehnologijom. To uključuje umetanje DNK (koja kodira antigen iz patogena) u drugi virusni vektor te izaziva ekspresiju tog antigena u tim stanicama.<sup>31</sup> Nakon cijepjenja vektor se replicira, a zajedno s njim obrađuje se kodirana DNK i izražava, dajući robustan imunološki odgovor stanica T i stanica B. Postoje i cjepiva s vektorom koji se ne replicira. Vektori mogu biti bakterije kao što su *E. coli* ili virusi kao što su adenovirus ili poxvirus. Klasični su primjeri vektorskih cjepiva protiv virusa hepatitisa B, humanog papiloma virusa, hripavca, *Haemophilus influenzae* tip B i meningokoka.

Vektorska cjepiva nesposobna za replikaciju koriste vektorski virus (drugu vrstu virusa) koji je konstruiran da se ne replicira *in vivo* i da izrazi protein virusa koji je imunološka meta. Mnogo kandidatskih cjepiva ovog tipa koristi za vektore adenovirus, a ostali korišteni vektori jesu: modificirana vakcinija Ankara (MVA), ljudski parainfluenza virus, virus gripe, adeno-povezani virus (engl. *Adeno-associated virus*, AAV) i Sendai virus.<sup>26</sup> Nedostatak vektorskih cjepiva jest taj što već od ranije postojeća imunost na sâm vektor može umanjiti imunogenost cjepiva.<sup>32</sup> To se može izbjeći korištenjem virusnih vektora koji nisu uobičajeni u ljudi (vektora napravljenih iz životinjskih virusa), kao što je adenovirus čimpanze ili vektori koji ne induciraju imunost na sebe, poput AAV. Većina kandidatskih cjepiva SARS-CoV-2 ovog tipa u razvoju daju se intramuskularno i oblikovana su da izražavaju protein šiljka, s rezultirajućim imunološkim odgovorom

domaćina na taj protein. Nekoliko ih je u kasnoj fazi kliničkih istraživanja ili su u upotrebi u nekim zemljama.<sup>33–36</sup>

Vektorska cjepiva sposobna za replikaciju – vektori kompetentni za replikaciju izvedeni su iz oslabljenih ili cijepnih sojeva virusa. Među kandidatima za cjepivo protiv SARS-CoV-2 stvoreni su replikacijski kompetentni vektori koji izražavaju protein šiljka. Koriste se vektori iz cijepnog soja ospica, virusa gripe, virusa *herpes simplex* P<sup>6</sup> i virusa newcastleske bolesti.<sup>26,37,38</sup> Korištenje replikacijski kompetentnih vektora često rezultira snažnijim imunološkim odgovorom nego kod upotrebe replikacijski nesposobnih vektora, jer se repliciraju unutar cijepjene jedinice i pokreću urođeni imunološki odgovor, a mogli bi se davati i intranazalno kako bi stimulirali sluznički imunitet na mjestu ulaska virusa. Do sada su tri replikacijski kompetentna vektorska cjepiva u kliničkim ispitivanjima u ranoj fazi.<sup>26</sup>

## 3. Cjepiva od nukleinskih kiselina

Cjepiva od nukleinskih kiselina cjepiva su nove generacije i postala su dostupna zbog upotrebe modernih tehnologija. To su nova i revolucionarna cjepiva, a djeluju drugačije od tradicionalnih cjepiva premda sposobnost ubrizgavanja mRNK u životinje datira iz 1990. godine.<sup>39</sup> U izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 2007. zabilježeno je, što je povijesno neuobičajeno, da se nove bolesti javljaju gotovo jednom godišnje. Nedavni primjeri su SARS, zika, ebola, ptičja gripa i svinjska gripa. Za većinu cjepiva protiv novih bolesti izazov je brzi razvoj i proizvodnja cjepiva te doprema cjepiva u najkraćem roku osobama kojima je to potrebno. Razvoj trenutnog cjepiva protiv sezonske gripe traje oko šest mjeseci, a za većinu tradicionalnih cjepiva potrebne su godine. Zato, kada se jednom napravi infrastruktura, cjepiva od nukleinskih kiselina mogu dokazano ponuditi veliku prednost kao cjepiva protiv novih patogena.

Ona ne sadrže antigene, već umjesto njih sadrže nacrt za antigen u obliku genetskog materijala, npr. mRNK. Ova vrsta cjepiva pakira se u nanočestice lipida kako bi se nukleinska kiselina zaštitila od brze degradacije, a nanočestice služe kao adjuvans za privlačenje imunoloških stanica na mjestu injiciranja.

DNK-cjepiva sastoje se od plazmidne DNK koja sadrži ciljni gen i promotore ekspresije od sisavaca, tako da se kod primatelja cjepiva izražava ciljni protein. U bakteriji *Escherichia coli* mogu se stvoriti velike količine stabilne plazmidne DNK, što je velika proizvodna prednost. DNK-cjepiva moraju doći do jezgre da bi se poruka transkribirala u glasničku RNK (mRNK) kako bi se mogli generirati proteini koji će stimulirati imunološki odgovor. Njihovu upotrebu ograničava potreba za posebnim uređajima za isporuku poput elektroporatora, jer su DNK-cjepiva često

niske imunogenosti. DNK-cjepiva SARS-CoV-2 koja su u razvoju sadrže gen proteina šiljka kao metu.<sup>40</sup> Do sada je osam cjepiva u kliničkim fazama istraživanja, a jedno indijsko cjepivo je u trećoj fazi.<sup>26</sup>

RNK-cjepiva su prva cjepiva za SARS-CoV-2 koja su proizvedena i odobrena te predstavljaju potpuno novi pristup razvoju cjepiva. Koriste lipidom obloženu mRNK SARS-CoV-2 koja ispisuje protein šiljka. Kada se ubrizgavaju u mišić (miocit), lipidne nanočestice koje iznutra sadrže mRNK ulaze u mišićne stanice gdje ih otkrivaju citoplazmatski ribosomi te dekodiraju mRNK, što rezultira proizvodnjom proteina šiljka. Treba napomenuti da mRNK ne ulazi u jezgru gdje su smještene stanične genetske informacije (DNK) i ne može se reproducirati ili integrirati u DNK. Antigen se izvozi na površinu mioćitnih stanica gdje antigen-prezentirajuće stanice imunološkog sustava otkrivaju protein, unose ga i nose u regionalne limfne čvorove, gdje u interakciji sa stanicama T i stanicama B dolazi do proizvodnje antitijela, T-staničnog odgovora i proizvodnje memorijskih stanica T i stanica B. Određena podskupina stanica T – citotoksičnih ili ubojitih stanica T – uništava stanice koje su zaražene patogenom. Cjepivo SARS-CoV-2 mRNK iz *Pfizera* prema izvještajima potiče snažne citotoksične T-stanične reakcije. Za ostala mRNK-cjepiva očekuju se isti rezultati. Ova se cjepiva proizvode u potpunosti *in vitro*, što olakšava proizvodnju. Sigurna su i uz pomoć tehnologije platforme jednostavna za proizvodnju, a možda su i ključni element u budućnosti razvoja cjepiva. Budući da je tehnologija nova, ipak se ne zna kolika je sposobnost proizvodnje velikih količina RNK-cjepiva, a neka od cjepiva moraju se održavati na vrlo niskim temperaturama, što otežava skladištenje i distribuciju. Nekoliko je cjepiva SARS-CoV-2 RNK u kasnoj fazi kliničkih ispitivanja, tj. već su dobila odobrenja za (uglavnom hitnu) primjenu.<sup>41</sup>

#### 4. Cjepiva temeljena na proteinima

Cjepiva temeljena na proteinima koriste bezopasne fragmente proteina ili proteinske ljuske koje oponašaju virus COVID-19 kako bi se sigurno generirao imunološki odgovor.

##### Proteinske podjedinice

Takva cjepiva su sastavljena od pročišćenih antigen-skih peptida virusa poput e-proteina SARS-CoV-2 i sigurna su za upotrebu. Takav antigen izravno se predstavlja MCH klasi II i često ne generira robustan citotoksični odgovor stanica T (koji ovisi o MHC klasi I). Takva cjepiva zahtijevaju više doza i adjuvanse kako bi se poboljšao imunološki odgovor. Dvadesetak cjepiva je u kliničkoj fazi razvoja, a pojedina i u završnim fazama.<sup>26</sup>

##### Čestice nalik virusu

Čestice slične virusu izrađene su od praznih čestica virusa bez genetskog materijala. Prazne virusne ljuske

imitiraju koronavirusnu strukturu, ali nisu infektivne jer nemaju genetskog materijala. Takva cjepiva su sigurna i imunogena, ali ih je teško proizvesti. Trenutno su dva takva cjepiva u kliničkoj fazi istraživanja.<sup>26</sup>

#### Cjepiva u završnoj fazi razvoja

Cjepiva protiv COVID-19 došla su na tržište u rekordnom roku. Prva klinička ispitivanja cjepiva protiv SARS-CoV-2 na ljudima započela su u ožujku 2020. godine, a nekoliko cjepiva već je u primjeni. Prije cjepiva za COVID-19 najbrže proizvedeno cjepivo bilo je za mumps, a proizvodnja je trajala četiri godine. D nedavno je proces proizvodnje cjepiva mogao trajati i petnaestak godina, a pojedine regulatorne agencije odobrile su primjenu dvaju cjepiva protiv COVID-19 (*Pfizer* i *Moderna*) za manje od jedne godine. U daljnjem tekstu opisani su vodeći kandidati za cjepivo odabrani od autora koji su ušli u treću kliničku fazu ispitivanja ili su već dostupni za upotrebu u različitim zemljama. Oni predstavljaju različite pristupe cjepivima, uključujući RNK-cjepiva, replikacijski nekompetentna cjepiva, rekombinantna proteinska cjepiva i inaktivirana cjepiva.

Gotovo sva su cjepiva izazvala humoralni i stanični odgovor kod neljudskih primata bez dokaza o pojačanju, tj. pogoršanju bolesti (engl. *Antibody-Dependent Enhancement*, ADE).<sup>27,42–44</sup> Oni su pokazali imunogenost u ranim fazama ispitivanja na ljudima, od kojih je većina istraživača uspoređivala titre antitijela za RBD proteina šiljka (engl. RBD = *receptor-binding domain*) i neutralizirajućih antitijela u serumu s titrima antitijela kod pacijenata koji rekonvalesciraju od prethodne infekcije SARS-CoV-2 (u rasponu od asimptomatske do ozbiljne infekcije).<sup>22</sup> Teško je međusobno usporediti imunogenost različitih kandidatskih cjepiva zbog heterogenosti korištenih testova. Nijedno rano ispitivanje nije uočilo velike sigurnosne probleme, ali su sva cjepiva u dijela sudionika izazvala sistemske nuspojave (vrućica, hladnoća, glavobolja, umor, mijalgija, bolovi u zglobovima), od kojih su neki učinke ocijenili dovoljno ozbiljnim da ograniče dnevnu aktivnost.

- **BNT162b2 (BioNTech i Pfizer)** glasničko je RNK (mRNK) cjepivo modificiranih nukleozida koje kodira antigen za vezujuću domenu SARS-CoV-2 (RBD – engl. *receptor-binding domain*) proteina šiljka.<sup>45</sup> Cjepivo se isporučuje u lipidnim nanočesticama s ciljem izražavanja proteina šiljka (potpune duljine). Daje se intramuskularno, u dvjema dozama, u razmaku od tri tjedna. Kod skladištenja i otpreme mora biti smrznuto (ultrahladno skladište) na temperaturi od  $-70^{\circ}\text{C}$ . Jednom odmrznuto, stabilno je u hladnjaku do 5 dana, a na sobnoj temperaturi 2 sata. Zahtijeva rekonstituciju, razrjeđivanje.

BNT162b2 odobreno je za upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Ujedinjenom Kraljev-

stvu (UK), Kanadi, Bahreinu, Saudijskoj Arabiji, Švicarskoj, Europskoj Uniji (EU) te u drugim zemljama.<sup>46–49</sup>

U randomiziranoj, placebo kontroliranoj, za promatrača slijepoj studiji faze I/II u zdravih odraslih osoba od 18 do 85 godina, pokazalo se da su odgovori i neutralizirajućih i RBD-antitijela bili usporedivi s onima u rekonvalescentnoj plazmi pacijenata koji su imali asimptomatsku ili umjerenu infekciju SARS-CoV-2.<sup>50</sup> Odgovori sudionika  $\geq 65$  godina bili su općenito niži nego u mlađih ispitanika, ali još uvijek usporedivi s titrima u rekonvalescentnoj plazmi. U velikom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III, koje je izvedeno na populaciji od 43.448 ispitanika (21.720 s BNT162b2 i 21.728 s placebo u 152 centra diljem svijeta – Sjedinjene Američke Države 130 lokacija, Argentina 1, Brazil 2, Južna Afrika 4, Njemačka 6 i Turska 9) u dobi od 16 godina i starijih, ovo je cjepivo imalo 95% djelotvornosti (95% CI 90,3–97,6) u sprječavanju simptomatske COVID-19 kod druge doze ili sedam dana nakon druge doze cjepiva.<sup>45,51</sup> Taj je učinak procijenjen nakon analize 170 potvrđenih slučajeva COVID-19 (8 u skupini koja je primila cjepivo i 162 u placebo skupini) među 36.523 sudionika u dobi od 16 godina i starijih. Devet od deset teških slučajeva koji su se dogodili tijekom studije bili su u placebo grupi. Među odraslima  $\geq 65$  godina, koji su imali druge medicinske popratne bolesti ili pretilost, djelotvornost cjepiva bila je 91,7% (95% CI 44,2–99,8).<sup>51</sup> Između primjene prve i druge doze cjepiva uočeno je 39 pozitivnih slučajeva u skupini koja je primala BNT162b2 i 82 slučaja u skupini koja je primala placebo, što je tijekom tog intervala rezultiralo učinkovitošću cjepiva od 52% (95% CI, 29,5–68,4) i ukazuje na ranu zaštitu cjepivom, počevši od dvanaestoga dana nakon prve doze. Međutim, stvarna veličina i trajanje zaštite od pojedinačne doze nije poznata jer je većina sudionika drugu dozu primila tri tjedna nakon prve. Lokalni i sistemski štetni učinci ovisili su o dozi i bili su relativno česti nakon druge doze. Većina ih je bila blage ili umjerene težine (tj. nije spriječila svakodnevne aktivnosti). Među sudionicima mlađim od 55 godina vrućica se pojavila u 16%, a jak umor, glavobolja i zimica pojavili su se u 4%, 3%, odnosno 2%.<sup>51</sup> Postotci za iste simptome u starijih sudionika bili su nešto niži. Praćenjem sustava za prijavljivanje neželjenih događaja cjepiva otkriveno je više slučajeva anafilaksije nakon primjene prvih doza cjepiva *Pfizer-BioNTech COVID-19*, o čemu je napisano više na kraju teksta.<sup>52</sup> Potrebna je daljnja analiza ovih reakcija jer one nisu bile identificirane u kliničkom ispitivanju, ali osobe koje su u povijesti bolesti imale ozbiljne alergije na druga cjepiva ili na komponente cjepiva BNT162b2 bile su izuzete iz istraživanja. Iako stopa nije premašila onu u općoj populaciji (15 do 30 slučajeva na 100.000 ljudi na godinu), u ovom su ispitivanju zabilježeni rijetki slučajevi Bellove

paralize (četiri u skupini koja su primila cjepivo i nula u placebo skupini).<sup>53</sup> Slični su nalazi bili i kod cijepljenja drugim mRNK-cjepivom, pa je opravdano kontinuirano praćenje moguće Bellove paralize povezane s cjepivom. Ovo istraživanje ne donosi podatke u odnosu na prevenciju COVID-19 u drugim populacijama, kao što su mlađi adolescenti, djeca i trudnice. Podatci o sigurnosti i imunološkom odgovoru iz ovog ispitivanja nakon imunizacije adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bit će naknadno objavljeni, a planiraju se i dodatne studije za procjenu BNT162b2 u trudnica, djece mlađe od 12 godina i onih u posebnim, rizičnim skupinama, poput imunokompromitiranih osoba.

• **mRNA-1273 (Moderna)** – ovo mRNK-cjepivo jedno je od prvih cjepiva proizvedenih protiv SARS-CoV-2; razvijeno je i primijenjeno na ljudima u roku od dva mjeseca od objave slijeda genoma SARS-CoV-2. Cjepivo koristi mRNK isporučenu u lipidnoj nanočestici za ekspresiju proteina šiljka (pune duljine). Daje se intramuskularno, u dvjema dozama od 100  $\mu$ g, u razmaku od 28 dana. Kod skladištenja i otpreme mora biti smrznuto na temperaturi od  $-25$  do  $-15^{\circ}\text{C}$ . Jednom odmrznuto, stabilno je u hladnjaku na  $2-8^{\circ}\text{C}$  do 30 dana, a na sobnoj temperaturi ( $8-25^{\circ}\text{C}$ ) 12 sati. Nije ga potrebno razrijediti.<sup>54,55</sup> Cjepivo mRNA-1273 odobreno je za uporabu u SAD-u, UK-u, EU i drugim zemljama.<sup>49</sup>

Otvoreno ispitivanje faze I pokazalo je odgovore vezujućih i neutralizirajućih antitijela koji su usporedivi s onima viđenim u rekonvalescentnoj plazmi kod cijepljenih zdravih osoba od 18 do 55 godina.<sup>55</sup> Otkriven je i odgovor stanica CD4 sa skretanjem u smjeru Th1.<sup>55</sup>

U fazi III provedeno je ovo randomizirano, promatraču slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u 99 centara diljem SAD-a.<sup>56</sup> Ispitivanje je uključilo 30.420 dobrovoljaca koji su nasumično raspoređeni u omjeru 1:1 (15.210 sudionika u svakoj skupini). Simptomatska bolest COVID-19 potvrđena je u 185 sudionika u placebo-skupini i u 11 sudionika u skupini mRNA-1273. Djelotvornost cjepiva bila je 94,1% (95%CI 89,3–96,8%;  $P < 0,001$ ). Među odraslima u dobi  $\geq 65$  godina, učinkovitost cjepiva bila je 86,4% (95%CI 61,4–95,5). Među ~2000 sudionika koji su primili samo jednu dozu cjepiva ili placebo učinkovitost cjepiva nakon jedne doze bila je 80,2% (95%CI 55,2–92,5); međutim, te su osobe imale srednje vrijeme praćenja samo 28 dana pa trajanje zaštite od jedne doze ostaje neizvjesno. Preliminarna analiza također upućuje na smanjenje broja asimptomatskih infekcija između prve i druge doze.<sup>57</sup>

Teški COVID-19 dogodio se kod 30 sudionika, uz jedan smrtni slučaj. Svih 30 bolesnih bilo je u skupini koja je primala placebo. Umjerene, prolazne reakcije nakon cijepljenja češće su se javljale u skupini koja je

primala mRNA-1273. Ozbiljni štetni događaji bili su rijetki, a incidencija je bila slična u objema skupinama.<sup>56</sup> Nuspojave u sudionika starijih od 18 godina bile su: bol na mjestu uboda (92%), umor (70%), glavobolja (64,7%), mijalgija (61,5%), artralgiya (46,4%), jeza (45,4%), mučnina/povraćanje (23%), aksilarna oteklina/osjetljivost (19,8%), povišena temperatura (15,5%), oteklina na mjestu ubrizgavanja (14,7%), eritem na mjestu uboda igle (10%).<sup>54</sup> Zabilježeni su rijetki slučajevi Bellove paralize koja se smatrala potencijalno povezanom s cijepjenjem (tri u cjepivu i jedna u skupini koja je primala placebo), iako stopa nije premašila onu u općoj populaciji.<sup>56</sup> Istraživanje u fazi II/III kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina započeto je u prosincu 2020. godine. Planira uključiti 3.000 sudionika.<sup>58</sup>

• **Cjepivo ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 (Sveučilište u Oxfordu, AstraZeneca i Institut za serum u Indiji)** zasnovano je na replikacijskom nekompetentnom vektoru adenovirusa čimpanze koji eksprimira protein šiljka. Daje se intramuskularno i procjenjuje se kao pojedinačna doza ili dvije doze u razmaku od 28 dana. Pohranjuje se u hladnjaku. U jednostruko slijepom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju faze I/II na zdravim osobama od 18 do 55 godina, u kojemu je većina primatelja cjepiva primila jednu dozu, a mala kohorta primila dodatnu buster-dožu, titar neutralizirajućih antitijela 28 dana nakon posljednje doze usporediv je s onim otkrivenim u rekonvalescentnoj plazmi.<sup>59</sup> Razina postignutog titra antitijela bila je veća nakon dviju doza, a sljedeće studije procjenjuju režim s dvjema dozama. Otkriveni su i stanični imunološki odgovori.

U kliničkoj studiji faze II/III, koja je uključivala i starije primatelje cjepiva (> 70 godina), cjepivo je nakon druge doze rezultiralo sličnim neutralizirajućim titrima kroz sve dobne skupine.<sup>60</sup>

U izvješću o privremenim rezultatima multinacionalnoga randomiziranog ispitivanja faze III u Ujedinjenom Kraljevstvu, Brazilu i Južnoj Africi, ovo je cjepivo imalo 70,4% učinkovitosti (95% CI 54,8–80,6) u prevenciji simptomatskog COVID-19 14 dana nakon druge doze.<sup>35</sup> Ovaj učinak je procijenjen nakon analize 131. potvrđenog slučaja COVID-19 (30 u skupini koja je primila cjepivo i 101 u kontrolnoj skupini) među 11.636 sudionika. Međutim, podskupina sudionika nehotice je primila nižu prvu dozu od dviju doza cjepiva, a djelotvornost cjepiva u ovoj podskupini razlikovala se od ostalih. Učinkovitost cjepiva bila je 90,0% (95% CI 28,20–78,2) među 2.741 sudionikom koji je primio nižu prvu dozu i 62,1% (95% CI 41–75,7) među onima (8.895 sudionika) koji su primili cjepivo u punoj dozi. Razlozi za ovu razliku su nejasni, iako se preklapaju intervali pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) i ukazuju da razlika nije statistički značajna.

Pojavile su se zabrinutosti oko provedbe kliničkog ispitivanja i analize podataka jer režim polovice doze nije bio u odobrenom dizajnu studije.<sup>61,62</sup> Njima će se baviti regulatorne agencije i pričekat će objavu podataka o ispitivanju. Također nema dovoljno rezultata kod starijih ispitanika (starijih od 55 godina) kako bi se utvrdilo koliko će cjepivo djelovati u ovoj skupini. Međutim, očekuje se zaštita s obzirom na iskustva s drugim cjepivima i na to da se u ranijoj studiji dokazao imunološki odgovor u ovoj dobnoj skupini.<sup>60</sup> Budući da postoje pouzdane informacije o sigurnosti u ovoj populaciji, znanstveni stručnjaci EMA-e smatraju da se cjepivo može koristiti kod starijih odraslih osoba. Više informacija očekuje se od studija koje se trenutno izvode, a koje uključuju veći udio starijih ispitanika.

U pokusima u ranijoj fazi umor, glavobolja i vrućica bili su relativno česti nakon primanja cjepiva, a bili su teški u najviše 8% primatelja.<sup>59</sup> U ispitivanju faze III dogodila su se dva slučaja transversalnog mijelitisa u skupini primatelja cjepiva ChAdOx1 nCoV-19.<sup>35</sup> Smatra se da je jedan povezan s cijepjenjem i opisan je kao idiopatska demijelinizacija kratkog segmenta leđne moždine; drugi je bio u sudionika s prethodno neprepoznatom multiplom sklerozom i smatra se da nije nepovezan s cjepivom.

• **Cjepivo Ad26.COV2.S (Janssen)** temelji se na replikacijski nekompetentnom vektoru adenovirusa 26 koji izražava stabilizirani protein šiljka. Daje se intramuskularno i procjenjuje se djelovanje od pojedinačne doze. Pohranjuje se u hladnjaku. Neobjavljeno izvješće iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze I/II opisalo je u zdravih osoba starih od 18 do 85 godina visoke titre neutralizirajućih i vezujućih antitijela nakon jedne doze cjepiva. Titri su bili malo niži od onih u rekonvalescentnoj plazmi.<sup>63</sup> Ozbiljne sistemske reakcije zabilježene su u manje od 1% ispitanika. Otkriven je stanični odgovor CD4 sa skretanjem prema odgovoru Th1. Vektor adenovirusa 26 koristi se u cjepivu protiv ebole koje ima licencu u Europi i koristi se za kandidatska cjepiva RSV, HIV i zika.<sup>64</sup> Polazna seroprevalencija adenovirusa 26 niska je u Sjevernoj Americi i Europi, a umjereno je visoka u subsaharskoj Africi i jugoistočnoj Aziji, iako većina seropozitivnih pojedinaca ima nisku razinu neutralizirajućih titara.<sup>65</sup> Ispitivanje faze III (ENSEMBLE) za rekombinantno cjepivo na bazi rekombinantnog vektora serotipa 26 (Ad26) (JNJ-78436735) pokrenuto je u rujnu 2020. s ciljem da 60.000 ispitanika sudjeluje u istraživanju koje će se izvoditi u Sjedinjenim Državama, Južnoj Africi i Južnoj Americi.<sup>66</sup> U prosincu 2020. ovo je revidirano tako da zahtijeva 40.000 sudionika, a zbog velike prevalencije virusa u SAD-u istraživači će moći donijeti zaključke manjim ispitivanjem.<sup>67</sup> Dana 29. siječnja 2021. istraživači iz tvrtke *Johnson & Johnson* objavili su re-

zultate ispitivanja: cjepivo je imalo učinkovitost od 72% u SAD-u, 66% u Latinskoj Americi i 57% u Južnoj Africi. Niži rezultat u Južnoj Africi vjerojatno je posljedica porasta varijante B.1.351 u toj zemlji. Kada se uzmu u obzir samo teški slučajevi COVID-19, cjepivo je u svim regijama protiv teške bolesti bilo djelotvorno 85%.<sup>68</sup> Cjepivo koristi Janssenovu *AdVac* tehnologiju koja pomaže stabilnosti cjepiva (tj. dvije godine na  $-20^{\circ}\text{C}$  i najmanje tri mjeseca na  $2-8^{\circ}\text{C}$ ). Ti podatci cjepivo čine kompatibilnim sa standardnim kanalima distribucije cjepiva i po dovršetku istraživanja cjepivu ne bi bila potrebna nova infrastruktura da bi se distribuiralo. Drugo ispitivanje faze III (EMSEMBLE 2) za promatranje učinaka dviju doza cjepiva u do 30.000 sudionika širom svijeta najavljeno je 15. studenoga 2020. godine. Tvrtka predviđa da će rezultati biti objavljeni početkom 2021. godine.

- **Cjepivo COVID-19 na bazi Ad5, Convidecia (*CanSino Biologics*)** temelji se na replikaciji nekompetentnog vektora adenovirusa 5 koji izražava protein šiljka. Daje se kao pojedinačna intramuskularna doza.<sup>34</sup> Cjepivo može dugo ostati stabilno na temperaturama  $2-8^{\circ}\text{C}$ .<sup>69</sup> Kliničko ispitivanje faze II bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano s vektorom Ad5, a provedeno je u jednom centru u Wuhanu u Kini. Rekrutirane su zdrave odrasle osobe u dobi od 18 godina ili više. Obje doze cjepiva korištene u istraživanju izazvale su značajne reakcije neutralizirajućih antitijela. Većina reakcija zabilježenih nakon cijepjenja bila je blaga ili umjerena. Iako je udio sudionika koji su imali nuspojave poput vrućice, umora i bolova na mjestu uboda bio znatno veći u primatelja cjepiva nego u onih koji su primali placebo, nuspojave u roku od 28 dana uglavnom nisu bile ozbiljne i riješile su se u kratkom vremenskom razdoblju (ne više od 48 sati).<sup>34</sup> Do prosinca 2020. godine u fazi III ispitivanja u inozemstvu kineska tvrtka *CanSino Biologics Inc.* regrutirala je više od 20.000 sudionika za svoje cjepivo, a planira se ukupno uključiti 40.000 sudionika. Rekrutacija sudionika odvija se u Pakistanu, Rusiji, Meksiku i Čileu.<sup>70</sup> U lipnju je cjepivo bilo licencirano u Kini za ograničenu vojnu upotrebu, a jednu hitnu dozu dobilo je oko 40–50 tisuća ljudi.<sup>70</sup>

- **Sputnik V (Institut Gamaleya)** – Rusija je 11. kolovoza 2020. objavila lansiranje *Sputnika V*, svoga domaćeg kandidata za cjepivo na bazi adenovirusa protiv COVID-19, a do 4. rujna rezultati njegovih faza II/III studije objavljeni su u časopisu *Lancet*.<sup>71</sup> Razvijeno je heterologno cjepivo COVID-19 koje se sastoji od dviju komponenti, rekombinantnog vektora adenovirusa tipa 26 (rAd26) i rekombinantnog vektora adenovirusa tipa 5 (rAd5). Obje komponente cjepiva nose gen za glikoprotein šiljka SARS-CoV-2 (rAd26-S i rAd5-S). Cjepivo je dizajnirano u dvije formulacije: smrznuto (skladištenje na  $-18^{\circ}\text{C}$ ) i liofilizirano (skladištenje na

$2-8^{\circ}\text{C}$ ). Liofilizirani oblik razvijen je za dostavu cjepiva u teško dostupna područja Rusije, a smrznuti oblik razvijen je za široku upotrebu. Proizvodnja liofiliziranog oblika zahtijeva mnogo više vremena i sredstava. Napravili su dvije otvorene, nerandomizirane studije prve i druge faze u dvjema bolnicama u Rusiji. U objema studijama upisali su zdrave odrasle dobrovoljce (muškarce i žene) u dobi od 18 do 60 godina. U prvoj fazi svake studije davali su na 0. dan intramuskularno ili jednu dozu rAd26-S ili jednu dozu rAd5-S i procijenili sigurnost dviju komponentata tijekom 28 dana. U drugoj fazi studije, koja je započela najranije 5 dana nakon cijepjenja prve faze, primijenili su 0. dana intramuskularno cjepivo s rAd26-S i 21. dana cjepivo s rAd5-S. Najčešće sistemske i lokalne reakcije bile su bol na mjestu injekcije (58%), hipertermija (50%), glavobolja (42%), astenija (28%) te bolovi u zglobovima i mišićima (24%). Većina sustavnih i lokalnih reakcija bila je blaga. Titri neutralizirajućih antitijela na SARS-CoV-2 bili su niži od onih prijavljenih u studijama cjepiva na bazi mRNK i ChAdOx1. Kod dobrovoljaca koji su primili heterologno cjepivo rAd26 i rAd5 izazvan je isti titar neutralizirajućih antitijela za SARS-CoV-2 kao i kod ljudi koji su se oporavili od COVID-19. U staničnom imunološkom odgovoru zabilježeno je stvaranje antigen-specifičnih stanica, pomoćničkih limfocita T (CD4+) i citotoksičnih limfocita T (CD8+) te povećanje koncentracije sekrecije interferona- $\gamma$  u mononuklearnim stanicama periferne krvi u 100% dobrovoljaca. Ograničenja studija uključuju kratko trajanje praćenja (42 dana), uključivanje samo muškaraca dobrovoljaca u neke dijelove faze I, nizak broj sudionika ( $n = 76$ ) i nedostatak placebo-kontrolne skupine. Unatoč planiranju uključivanja u studiju zdravih dobrovoljaca u dobi od 18 do 60 godina, istraživanje je uglavnom obuhvatilo prilično mlade volontere.<sup>71</sup> Kliničko ispitivanje faze III planirano je uz sudjelovanje 40.000 dobrovoljaca iz različitih dobnih i rizičnih skupina. Ovo je cjepivo licencirano u Rusiji prije završetka bilo kakvog ispitivanja učinkovitosti. Recenzirani privremeni rezultati ispitivanja faze III objavljeni su u medicinskom časopisu *Lancet*.<sup>72</sup> Između 7. rujna i 24. studenoga 2020. godine 21.977 odraslih osoba nasumce je dodijeljeno skupini koja je primila cjepivo ( $n = 16.501$ ) ili placebo-skupini ( $n = 5476$ ). Njih 19.866 primilo je dvije doze cjepiva ili placeba i bilo je uključeno u primarnu analizu ishoda. Od 21. dana nakon prve doze cjepiva (dan doze 2), potvrđeno je da 16 (0,1%) od 14.964 sudionika u skupini koja je primila cjepivo i 62 (1,3%) od 4.902 u placebo-skupini imaju COVID-19; djelotvornost cjepiva bila je 91,6% (95% CI 85,6–95,2). Najčešće prijavljeni neželjeni događaji bili su stupnja 1 (7.485 [94,0%] od 7.966 ukupnih događaja). Četrdeset i pet (0,3%) od 16.427 sudionika u skupini koja je uzimala cjepivo i 23 (0,04%) od 5.435 sudionika u placebo-skupini imali su



ozbiljne neželjene događaje; uz potvrdu neovisnog odbora za praćenje podataka nijedan nije smatran povezanim s cijepljenjem. Tijekom studije zabilježene su četiri smrti (tri [ $<0,01\%$ ] od 16.427 sudionika skupini koja je primila cjepivo i jedan [ $<0,01\%$ ] od 5.435 sudionika u placebo-skupini), od kojih se nijedna nije smatrala povezanom s cjepivom. Cjepivo je izazvalo robusni humoralni i stanični imunološki odgovor u svim dobnim slojevima. Značajno je da je u skupini koja je primila cjepivo bilo nekoliko osoba koje nisu reagirale na cjepivo, vjerojatno zbog imunosenescencije, tj. postupnog slabljenja imunološkog sustava povezanog sa starenjem organizma (u starijih ljudi), individualnih karakteristika građenja imunološkog odgovora ili istodobnih imunoloških poremećaja. S obzirom na važnost zaštite starije populacije, rezultati pokazuju da je kod sudionika starijih od 60 godina dvokomponentno cjepivo uspjelo izazvati humoralni odgovor koji neutralizira virus.<sup>72</sup> Institut *Gamaleya* udružio je snage u prosincu s proizvođačem lijekova *AstraZeneca*, koji proizvodi cjepivo s humanim adenovirusima. Dva tima kombinirat će svoja cjepiva kako bi provjerili može li kombinacija povećati učinkovitost cjepiva *AstraZeneca*. *AstraZeneca* je 24. prosinca 2020. započela ispitivanje faze I za tu kombinaciju. U siječnju 2021. godine istraživači *Gamaleya* također su započeli pokus s verzijom cjepiva s jednom dozom, koje su nazvali *Sputnik Light*.<sup>49</sup>

- **Cjepivo BBIBP-CorV (Sinopharm)** je inaktivirano virusno cjepivo temeljeno na izolatu SARS-CoV-2 pacijenta u Kini; ima adjuvans aluminij hidroksid. Cjepivo se daje intramuskularno u dvjema dozama u razmaku od 28 dana. U fazi I/II placebo kontroliranog, randomiziranog ispitivanja zdravih osoba starih 18–80 godina svi su primatelji dviju doza cjepiva razvili snažan humoralni odgovor. Brzi humoralni odgovori protiv SARS-CoV-2 zabilježeni su od 4. dana nakon prve inokulacije i pronađena je stopostotna serokonverzija kod svih sudionika nakon 42. dana. Najčešće nuspojave bile su bol i vrućica, zabilježene u malim udjelima primatelja cjepiva i bez značajne razlike među skupinama. Cjepivo se pohranjuje na temperaturi 2–8°C.<sup>73</sup> Sve su nuspojave bile blage ili umjerene težine.<sup>74</sup> Od prosinca 2020. nalazi se u fazama III ispitivanja u Argentini, Bahreinu, Egiptu, Maroku, Pakistanu, Peruu i Ujedinjenim Arapskim Emiratima (UAE) s više od 60.000 sudionika.<sup>75,76</sup> Prema izvješću iz tvrtke gotovo milijun ljudi uzelo je eksperimentalno cjepivo protiv koronavirusa koje je razvila *China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)* kroz državni program za hitnu uporabu.<sup>76</sup> Dana 30. prosinca 2020. *Sinopharm* je objavio da je učinkovitost cjepiva 79,34%, što je niže od 86% koje su Ujedinjeni Arapski Emirati objavili 9. prosinca 2020.<sup>77,78</sup> UAE su svoje rezultate temeljili na privremenoj analizi ispitivanja faze III koja je provedena od srpnja 2020. godine.<sup>77</sup>

Ovo cjepivo odobreno je za upotrebu u osam zemalja – Bahreinu, Kini, Egiptu, Iraku, Jordanu, Pakistanu, Sejšelima, UAE.<sup>75</sup>

- **CoronaVac (Sinovac)** – ovo inaktivirano virusno cjepivo protiv SARS-CoV-2 razvijeno je u Kini. Adjuvant je aluminijev hidroksid. Cjepivo se daje intramuskularno u dvjema dozama u razmaku od 14 dana. U fazi I/II randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja cjepivo se činilo sigurnim i imunogenim kod zdravih osoba u dobi od 18 do 59 godina.<sup>79</sup> Cjepivo *CoronaVac* je induciralo humoralni odgovor na SARS-CoV-2, ali nije procijenjen odgovor stanica T u ispitivanju faze II. Od nuspojava najčešći je simptom bila bol na mjestu injekcije, a pojava vrućice nakon cijepjenja *CoronaVac*-om bila je relativno niska. Većina nuspojava bila je blage naravi, a sudionici su se oporavili u roku od 48 sati. Zabilježen je samo jedan slučaj akutne preosjetljivosti koji se manifestirao urtikarijom 48 sati nakon prve doze ispitivanog lijeka i koji je ocijenjen kao ozbiljan te se smatra da može biti povezan s cijepljenjem. Nije primijećena slična reakcija nakon druge doze cjepiva. Tijekom 28 dana nakon cijepjenja nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji povezani s cjepivom.<sup>79</sup> Cjepivo *CoronaVac* se nalazi u fazama III i odobreno je za upotrebu u Brazilu, Čileu, Kini, Indoneziji i Turskoj.<sup>49</sup> Ispitivanja na *Sinovacu* dala su različite rezultate u različitim zemljama. Turski su istraživači u prosincu 2020. izjavili da je cjepivo *Sinovac* bilo učinkovito 91,25%, dok je Indonezija izjavila da je učinkovito 65,3%. I jedan i drugi su privremeni rezultati istraživanja u kasnoj fazi. U siječnju 2021. istraživači s Instituta *Butantan*, koji je provodio ispitivanja u Brazilu, objavili su da je cjepivo imalo 78% učinkovitosti protiv “blagih do teških” slučajeva COVID-19. Nakon toga su otkrili da izračuni za ovu brojku ne uključuju podatke iz skupine “vrlo blagih infekcija” među onima koji su primili cjepivo koje nije zahtijevalo kliničku pomoć. Uključivanjem ovih podataka, stopa učinkovitosti iznosi 50,4%. Podatci su dobiveni testovima provedenim na 12.508 dobrovoljaca, a svi su bili zdravstveni radnici.<sup>80</sup> No, istraživači su naglasili da je cjepivo 78% učinkovito u prevenciji blažih slučajeva kojima je bilo potrebno liječenje i 100% učinkovito u sprječavanju umjerenih do ozbiljnih slučajeva.<sup>81</sup> Gang Zeng, istraživač iz *Sinovaca* koji je uključen u studiju *CoronaVac*, rekao je da bi cjepivo moglo biti atraktivna opcija jer se može čuvati na normalnim temperaturama hladnjaka od 2 do 8°C i može ostati stabilno do tri godine. *CoronaVac* je jedno od tri eksperimentalna cjepiva protiv COVID-19 koja je Kina koristila za cijepljenje stotina tisuća ljudi u okviru programa nužne uporabe.<sup>82</sup>

- **Covaxin** (ranije poznat kao BBV152, *Bharat Biotech*, Hyderabad, Indija) cjepivo je s inaktiviranim cjelovitim virionom SARS-CoV-2. Adjuvans je Algel-IMDG, Algel apsorbirana molekula klase imidazo-

quinolina – koja je agoinist Tollu sličnog receptora 7/8 (TLR 7/8, Toll-like receptor 7/8). Cjepivo se daje intramuskularno u dvjema dozama u razmaku od 28 dana. Čuva se na 2–8°C. U ispitivanju faze I/II uočeni su snažni humoralni i stanično posredovani odgovori kod primatelja (dobi 12–65 godina).<sup>30,83</sup> Najčešća nuspojava bila je bol na mjestu ubrizgavanja, praćena glavoboljom, umorom i vrućicom. Nisu zabilježeni ozbiljni ili opasni po život (stupanj 4 i 5) štetni događaji.<sup>30</sup> Ukupna stopa incidencije lokalnih i sistemskih nuspojava u ovoj studiji bila je niža od stopa kod ostalih platformskih kandidata i usporediva sa stopama kod ostalih inaktiviranih kandidata za cjepivo protiv SARS-CoV-2.<sup>30</sup> U Indiji je 3. siječnja 2021. odobreno za hitnu primjenu i tako je postalo prvim indijskim cjepivom protiv pandemije. Predsjedavajući *Bharat Biotech* dr. Krishna Ella izjavio je da do sada nije rađena privremena analiza učinkovitosti u ispitivanjima faze III. Treća faza kliničkog istraživanja pokrenuta je u Indiji kod 25.800 dobrovoljaca, a do danas je oko 22.500 sudionika cijepljeno diljem zemlje. Prema podacima dostupnim do danas indijsko Ministarstvo zdravstva i obiteljske skrbi u izjavi je objavilo da je cjepivo sigurno.<sup>84</sup>

- NVX-CoV2373 (*Novavax*) sadrži protein šiljka pune duljine izrađen pomoću *Novavax* tehnologije rekombinantnih nanočestica i vlastitog adjuvantnog sredstva na bazi saponina *Matrix-M*<sup>™</sup>. Istraživači su umetnuli modificirani gen u virus, bakulovirus, i omogućili mu da zarazi stanice kukaca. Proteini šiljaka iz tih stanica potom su sastavljeni u nanočestice koje, iako izgledaju poput koronavirusa, niti mogu uzrokovati COVID-19, niti se mogu replicirati, a stabilne su na 2–8°C i isporučuju se u tekućoj formulaciji spremnoj za upotrebu koja omogućuje distribuciju cjepiva preko standardnih opskrbnih kanala. Cjepivo se daje intramuskularno u dvjema dozama u razmaku od 21 dan.<sup>49,85</sup> U fazi I/II randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja na zdravim osobama mlađim od 60 godina, cjepivo s dodatkom adjuvansa inducira lo je visoke titre neutralizirajućih antitijela koji su usporedivi s odgovorima u rekonvalescentnoj plazmi kod pacijenata s COVID-19 koji su bili hospitalizirani. Otkriven je i odgovor stanica CD4 sa skretanjem prema Th1.<sup>86</sup> Tvrtka trenutno provodi veliko kliničko ispitivanje faze III u Ujedinjenom Kraljevstvu, također vrši ispitivanje sigurnosti i učinkovitosti faze IIb u Južnoj Africi i ispitivanje faze I/II u SAD-u i Australiji.<sup>87</sup> U istraživanju faze III u Velikoj Britaniji uključeno je 15.000 sudionika, s više od 25% starijih od 65 godina.<sup>87</sup> Podatci iz tog ispitivanja u Velikoj Britaniji pokazuju da cjepivo *Novavax* COVID-19 ima učinkovitost 89,3%.<sup>85</sup> U američko ispitivanje faze III (PREVENT-19) koje počinje krajem 2020. planira se uključiti do 30.000 sudionika starih 18 godina i više. PREVENT-19 je randomizirano, placebom kontrolirano, promatračima

slijepo istraživanje za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i imunogenosti NVX-CoV2373 s *Matrix-M*. Dizajn pokusa usklađen je s drugim ispitivanjima faze III koja su provedena pod pokroviteljstvom operacije „Brzina vorpa“ (engl. *Operation Warp Speed*). Uključit će dobrovoljce na približno 115 mjesta u SAD-u i Meksiku; dvije trećine upisanih osoba primit će aktivno cjepivo, a trećina placebo.<sup>88</sup>

### Česta pitanja povezana s koronavirusom i cijepljenjem

**Mutira li SARS-CoV-2, koliko brzo i hoće li mutacije uzrokovati fenomen imunološkog bijega kakav se vidi kod HIV-a i HCV-a?**<sup>89,9</sup> Vrlo je teško određivanje zaraznosti SARS-CoV-2 zbog njegovoga neprekidnog razvoja, a postoje mnogi podtipovi virusa s više od 10.000 jednonukleotidnih polimorfizama (engl. *single nucleotide polymorphisms*, SNP).<sup>89</sup> SARS-CoV-2 pokazao je mutacije kakve se nalaze i kod drugih RNK-virusa. Međutim, mutacije su spore i blage, a mutanti pokazuju gotovo slične sekvence kao u roditeljskom soju. Dorp i sur.<sup>90</sup> proučavali su genomsku raznolikost SARS-CoV-2 i nakon filtriranja zabilježili su 198 ponavljajućih mutacija. Većina mutacija bila je neutralna<sup>91</sup> ili čak štetna za sam virus<sup>92</sup> i bez kliničkog značaja u imunitetu cjepiva. Od početka pandemije COVID-19 SZO je primila nekoliko izvještaja o neobičnim javnozdravstvenim događajima koji su možda posljedica inačica SARS-CoV-2.

SZO rutinski procjenjuje rezultiraju li varijante SARS-CoV-2 promjenama u prenosivosti, kliničkoj prezentaciji i ozbiljnosti ili utječu li na protumjere, uključujući dijagnostiku, terapiju i cjepiva. Prethodna izvješća o mutaciji D614G i nedavna izvješća o varijantama virusa iz Kraljevine Danske, Ujedinjenog Kraljevstva i Sjeverne Irske te Južnoafričke Republike izazvali su interes i zabrinutost zbog utjecaja virusnih promjena. Preliminarni podatci sugeriraju da su stopa rasta i reproduktivni broj povišeni u područjima Ujedinjenog Kraljevstva s cirkulacijom nove verzije VOC-202012/01 u zajednici. U Južnoj Africi genomski podatci naglašavaju da je varijanta 501Y.V2 brzo istisnula druge linije koje cirkuliraju, a preliminarne studije sugeriraju da je varijanta povezana s većim virusnim opterećenjem, što može sugerirati potencijal za povećanu prenosivost; međutim, ovaj, kao i drugi čimbenici koji utječu na prenosivost, predmet su daljnje istrage. U tijeku su epidemiološke istrage kako bi se razumio porast slučajeva u tim zajednicama i potencijalna uloga povećane prenosivosti ovih varijanti, kao i jačina provedbe mjera kontrole. Iako početna procjena sugerira da 202012/01 i 501Y.V2 ne uzrokuju promjene u kliničkoj prezentaciji ili težini, ako rezultiraju većom incidencijom, to bi dovelo do povećanja broja hospitalizacija i smrtnih slučajeva oboljelih od

COVID-19. Za kontrolu prijenosa ovih inačica mogu biti potrebne intenzivnije mjere javnog zdravstva. Potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se razumio utjecaj specifičnih mutacija na virusna svojstva i učinkovitost dijagnostike, terapije i cjepiva. Ta su istraživanja složena i zahtijevaju vrijeme i suradnju različitih istraživačkih skupina. Te su studije u tijeku.<sup>93</sup>

**Koja se vrsta imunološkog odgovora javlja kod prirodnog COVID-19 i nakon cijepljenja? Koliko je trajanje imuniteta?** Infekcija SARS-CoV-2 izaziva snažan stečeni imunološki odgovor i stanica T i stanica B.<sup>94,95</sup> Antitijela IgM i IgG pojavljuju se oko desetoga dana infekcije, a većina pacijenata serokonvertira u roku od tri tjedna. Antitijela se podižu protiv nukleoproteina (N) i proteina šiljka (S) viriona i imaju neutralizirajuću aktivnost.<sup>96</sup> Do danas nije moguće u potpunosti odgovoriti koliko će trajati imunitet jer je virus prisutan u zajednici tek posljednjih godinu dana, ali izvještaji potvrđuju da su 5 do 8 mjeseci nakon pojave simptoma gotovo sve osobe imale pozitivna protutijela na SARS-CoV-2 Spike RBD IgG. Međutim, može se koristiti znanje o trajanju imuniteta iz podataka generiranih protiv drugih dvaju koronavirusa, a to su SARS-CoV i MERS-CoV.<sup>97,98</sup> Oba virusa koja su usko povezana sa SARS-CoV-2 potiču snažan i dugotrajan i T-stanični i B-stanični imunološki odgovor. Da bi program cijepljenja protiv COVID-19 uspio, odgovor antitijela postavljen protiv virusa/cjepiva mora biti dugotrajan. Sada, kada je nekoliko cjepiva na tržištu, istraživači će proučiti snagu i prirodu imunološkog odgovora protiv antigena pojedinog cjepiva (uglavnom proteina šiljka). Mnoga kandidatska cjepiva protiv obaju navedenih virusa prošla su uspješna klinička ispitivanja i sigurna su i imunogena.<sup>99</sup>

**Kada će se postići imunitet krda?** Prema najjednostavnijem modelu, prag imunosti krda ovisi o jednom parametru poznatom kao  $R_0$  (osnovnom reproduktivnom broju).  $R_0$  odnosi se na prosječni broj sekundarnih infekcija uzrokovanih jednom zaraznom jedinkom koja je unesena u potpuno osjetljivu populaciju. Hipotetički, ako uzmemo u obzir da patogen ima  $R_0$  4, to znači da će u prosjeku jedan zaraženi domaćin zaraziti još četiri tijekom zaraznog razdoblja, pod pretpostavkom da u populaciji ne postoji imunitet. Matematički je prag imunosti stada definiran s  $1 - 1 / R_0$  (npr. ako je  $R_0 = 4$ , odgovarajući prag imunosti stada je 0,75). Od početka širenja SARS-CoV-2 razne studije procjenjuju da je osnovni reproduktivni broj ( $R_0$ ) virusa u rasponu od 2 do 6. Iz početne kohorte od 425 potvrđenih slučajeva u Wuhanu u Kini,  $R_0$  je procijenjen na približno 2,2, što znači da u prosjeku svaka zaražena jedinka dovede do 2,2 druge infekcije. Novije procjene podižu  $R_0$  na 5,7, iako se mnoge procjene uklapaju u taj raspon. Ove varijacije odražavaju poteškoće u dobivanju točnih procjena  $R_0$  u pandemiji, a trenutne procijenjene vrijednosti  $R_0$  SARS-CoV-2 vjerojatno ne ukazuju na

cjelovitu sliku dinamike prijenosa u svim zemljama. Uz pretpostavku procjene  $R_0$  od 3 za SARS-CoV-2, prag imunosti stada iznosi približno 67%. To znači da će incidencija infekcije početi opadati kad udio pojedinaца sa stečenim imunitetom na SARS-CoV-2 u populaciji premaši 67%. Kao što je gore spomenuto, ovaj se model oslanja na pojednostavljene pretpostavke, poput homogenog miješanja stanovništva i ujednačene raspodjele imuniteta kod oporavljenih osoba u demografskim skupinama, što vjerojatno neće biti točno. Ipak, u nedostatku cjepiva ovaj osnovni model može nam dati okvirnu predodžbu o broju jedinki koje bi trebale biti zaražene da bi postigle imunitet krda s obzirom na približni prag imuniteta krda i broj stanovnika u zemlji.<sup>100</sup>

**Koje su prioritetne skupine za cijepljenje?** Prema planu uvođenja, provođenja i praćenja cijepljenja protiv bolesti COVID-19 u Republici Hrvatskoj<sup>101</sup> u nabavi cjepiva Vlada se vodi načelima jednakosti i pravičnosti, kako bi osigurana količina cjepiva bila dovoljna za besplatno cijepljenje svih građana. U tu svrhu, Hrvatska je rezervirala više od 6 milijuna doza, što uz pretežito cijepljenje u dvije doze pokriva potrebe stanovništva Hrvatske. U raspodjeli cjepiva Vlada će se također voditi načelom solidarnosti i nužne skrbi za najpotrebitije. Zbog toga će se na početku cijepljenja, kada budu dostupne tek prve količine cjepiva, cijepljenje ponajprije usmjeravati prema osobama najkrhlijeg zdravlja u domovima za starije i nemoćne osobe. Usto značajke organiziranoga kolektivnog smještaja dodatno pogoduju širenju ove bolesti. Potom slijedi cijepljenje zdravstvenih radnika i radnika u sustavu socijalne skrbi, što nije prioritet samo radi njihove osobne zaštite, već na prvom mjestu radi zaštite osjetljive populacije o kojoj se skrbe. Cijepljenje će se odvijati u tri faze: nakon prve faze, u kojoj će se cijepiti navedene rizične skupine, cijepljenje će biti usmjereno prema ostalim osobama s uvećanim rizikom, ponajprije osobama starije životne dobi i kroničnim bolesnicima kroz aktivni pristup populaciji. Zatim će se cijepljenjem obuhvatiti i osobe u pojedinim kolektivima, poput odgojno-obrazovnih ustanova i pojedinih radnih kolektiva. U trećoj fazi omogućit će se cijepljenje i svim ostalim zainteresiranim građanima.

**Alergijske reakcije na koronavirusna cjepiva.** Cijepljenje može biti praćeno neželjenim reakcijama, nuspojavama, koje su najčešće posljedica pokretanja zaštitnoga imunološkog odgovora, a klinički se prezentiraju bolnim otokom na mjestu inokulacije, mialgijama, artalgijama i vrućicom. Rijetke su nuspojave koje su uzrokovane alergijskim mehanizmima na pojedine sastojke cjepiva. Prema velikom, multicentričnom istraživanju, alergijske reakcije na cjepiva pojavljuju se u 1,31 slučaja na milijun doza, bez letalnog ishoda.<sup>102</sup> Incidenciju alergijskih reakcija na pojedino cjepivo teško je procijeniti zbog istodobne primjene

TABLICA 1. PRIVREMENI POREDAK PRIORITETA ZA OBUHVAT CIJEPLJENJEM<sup>101</sup>

TABLE 1. PROVISIONAL ORDER OF PRIORITY FOR VACCINATION COVERAGE

Redni broj Number	Dio populacije Part of population	Broj osoba u Hrvatskoj (procjena) Number of citizens in Croatia (estimation)
1.a	Korisnici domova za starije i nemoćne osobe i odrasle osobe s invaliditetom / Homes for the elderly users and infirm persons, and adult persons with disabilities	31.459 korisnika smještaja (procjena se temelji na upitniku „Organizacija cijepljenja protiv COVID-19“ Ministarstva rada, mirovinskoga sustava, obitelji i socijalne politike) / 31,459 accommodation users (estimate based on questionnaire “Organization of vaccination against COVID-19” Ministry of Labor, Pension System, Family and Social Policy)
1.b	Radnici zaposleni kod pružatelja usluge smještaja za starije i nemoćne osobe i odrasle osobe s invaliditetom i kod drugih pružatelja usluge smještaja / Workers employed by the accommodation service providers for elderly and infirm persons, and adults with disabilities and with other accommodation providers	Procijenjeno 15.820 zaposlenika pružatelja usluge smještaja, od toga 14.408 zaposlenika pružatelja usluge smještaja starijih i nemoćnih osoba i odraslih osoba s invaliditetom / Estimated 15,820 employees at accommodation providers of which 14,408 employees at providers of accommodation services for the elderly and infirm and adult persons with disabilities
1.c	Zdravstveni radnici / Health workers	Zdravstveni radnici: 73.435, od toga oko 58.000 u javnom sektoru, ostali u privatnom sektoru Nezdravstveni radnici: 16.847 Ukupan broj radnika u zdravstvu: 90.282 / Health workers: 73,435, of which approx. 58,000 in public, others in private sector non-health workers: 16,847 Total number of workers in health care: 90,282
2.	Osobe u dobi 80 i više godina / Persons 80 years and older	218.935
3.	Osobe u dobi 75–79 godina / Persons of age 75–79 years	132.833
4.	Osobe u dobi 70–74 godina / Persons of age 70–74 years	195.664
5.	Osobe u dobi 65–69 godina / Persons of age 65–69 years	214.499
6.	Odrasle osobe visokog rizika mlađe od 65 godina (osobe visokog i umjerenog rizika) / High-risk adults under 65 (persons at high and moderate risk)	455.530 (740.769)
7.	Ostali * / Other *	21.974 zaposlenici dječjih vrtića (izvor DZS) 34.385 zaposlenici osnovnih škola (izvor DZS) 25.905 zaposlenici srednjih škola (izvor DZS) 18.167 zaposlenici visokih učilišta (izvor DZS) Ostale skupine / 21,974 employees of kindergartens (CBS source) 34,385 primary school employees (CBS source) 25,905 high school employees (CBS source) 18,167 employees of higher education institutions (CBS source) Other groups

Prema za sada dostupnim informacijama cjepivo najvjerojatnije neće biti registrirano za djecu (granična dob je 16 godina, odnosno 18 godina, ovisno o konkretnom cjepivu). / According to currently available information, the vaccine will most likely not be registered for children (age limit is 16 years, or 18 years, depending on the specific vaccine).

Izvor / Source: HZJZ<sup>101</sup>

\* Radnici u esencijalnim i važnim industrijama, učitelji, pružatelji skrbi za djecu, radnici u poljoprivredi i prehrambenom sektoru, prijevoznici, policajci i hitne službe / Workers in essential and important industries, teachers, childcare providers, agricultural and food workers, transporters, police and emergency services

Kolektivni smještaj/zajednice u kojima nije moguće postići potrebnu fizičku udaljenost (npr. zatvori, izbjeglički kampovi, centri za migrante, centri za beskućnike i sl.) / Collective accommodation / communities where the required physical distance cannot be achieved (eg prisons, refugee camps, migrant centers, homeless centers, etc.)

Radnici koji se ne mogu fizički udaljiti, npr. tvornice za rezanje mesa i klaonice, različiti proizvodni pogoni, rad na traci i sl. / Workers who cannot be physically removed, for example, meat-cutting factories and slaughterhouses, various production plants, work on the belt, etc.

više cjepiva, pogotovo u dječjoj dobi. Iskustvo cijepljenja trovalentnim cjepivom protiv gripe pokazuje učestalost alergijskih reakcija u 1,35 cijepljenih osoba na milijun primijenjenih doza.<sup>102</sup>

Početak cijepljenja protiv koronavirusne bolesti krajem prosinca 2020., primjenom *Pzifer-BioNTech BNT162b2* cjepiva, obilježen je izvješćima o pojavi anafilaksije u 175 cijepljenih osoba nakon prve doze

cijepljenja u Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjedinjenim Američkim Državama. Detaljnim istraživanjem kliničke prezentacije alergijske reakcije, od ukupnog broja prijavljenih, za 21 cijepjenu osobu potvrđena je anafilaksija (11,1 na milijun doza cjepiva). Daljnje analize upućuju kako je u 6 osoba reakcija bila isključivo na koži, a ostalih 15 je imalo anafilaksiju (zahvaćanje kože, respiratornog, kardiovaskularnog i/ili probavnog sustava), što upućuje na učestalost anafilaksije od 1:125.000 primijenjenih doza cjepiva *Pfizer-BioNTech BNT162b2*. U anamnezi je njih sedamnaestero imalo prethodnu alergijsku reakciju, a među njima sedmero i anafilaksiju. Medijan pojave simptoma bio je 13 minuta, i u svih osoba je uslijedio oporavak. Osamdeset i šestero je imalo neanafilaktičnu alergijsku reakciju, a 61 nuspojavu koja je opisana kao nealergijska. Za sedmero cijepjenih osoba još se razmatra mehanizam nastanka nuspojave.<sup>103,104</sup> Nakon primjene prvih doza cjepiva *Moderna mRNA-1273* prijavljeno je 108 teških alergijskih reakcija te se detaljnim istraživanjem utvrdila anafilaksija u 10 cijepjenih osoba (2,5 na milijun cijepjenih osoba). Sve su se osobe oporavile. Za devet osoba je prijavljen anamnestički podatak o alergiji, a među njima petero je imalo prethodnu anafilaksiju. Od ukupnog broja 108, njih 47 je imalo neanafilaktične alergijske reakcije, kod 47 je zaključeno da se radi o nealergijskoj nuspojavi, a za četvero nije bilo dovoljno podataka za procjenu rizika od anafilaksije.<sup>105</sup> S obzirom na to da su koronavirusna cjepiva nova, s novim mehanizmima djelovanja, mogu se očekivati alergijske reakcije koje nisu uočene tijekom kliničkog istraživanja, budući da su u njima isključivani ispitanici s anamnezom za alergijske bolesti.

Alergijske reakcije najčešće nisu posljedica senzitivacije na aktivnu komponentu cjepiva, nego na inaktivne komponente, pomoćne tvari poput antibiotika i konzervansa, koji se dodaju radi pojačavanja imunološkog odgovora, sprječavanja kontaminacije bakterijama i stabilnosti djelovanja cjepiva tijekom skladištenja i transporta. U pomoćne tvari ubrajaju se i polietilen-glikol i polisorbata, koji se najčešće spominju kao mogući pokretači alergijske reakcije na koronavirusna cjepiva. Polietilen-glikol (PEG) široko se primjenjuje u medicinskim i kozmetičkim proizvodima te u kućanstvu. Iako se smatrao biološki inaktivnim, uočen je razvoj anti-PEG-IgG antitijela u osoba liječenih PEG-preparatima, kao i anti-PEG-IgE i anti-PEG-IgM u općoj populaciji.<sup>106</sup> Godišnje se izvješćuje o 2–8 slučajeva anafilaksije na medicinske proizvode koji sadrže PEG,<sup>107</sup> a zabilježene anafilaktične reakcije liječene su s više doza adrenalina.<sup>107</sup> Polietilen-glikol (macrogol) prvi put se upotrebljava pri izradi mRNA-cjepiva protiv koronavirusne bolesti (*Pfizer-BioNTech BNT162b2* i *Moderna mRNA-1273*), gdje mu je uloga stabilizacija lipidnih nanočestica koje sadrže mRNA. Niska učestalost do sada opisanih anafilaktičnih reakcija na medi-

cinske proizvode PEG nije u korelaciji s puno višom incidencijom prijavljenih anafilaktičnih reakcija na cjepivo *Pfizer*, što otvara mogućnost imunogenosti drugih sastojaka cjepiva. Polisorbata je derivat polietilen-glikola, niže je molekularne mase te s manjim rizikom pokreće alergijsku reakciju. Sastojak je mnogih medicinskih proizvoda (cjepiva, različitih injektibilnih lijekova uključivši biološke preparate i monoklonska antitijela) te cjepiva za koronavirusnu bolest *AstraZeneca* i *Johnson & Johnson*. Opisana je anafilaksija na polisorbata u laboratorijskih životinja i u ljudi. Trenutno se preporučuje ne cijepiti osobe s alergijom na polisorbata cjepivima *Pfizer-BioNTech* i *AstraZeneca ChAdOx1*. Iako su opisane i križne reakcije na polisorbata i PEG u kožnom testu, iskustvo pokazuje kako osobe s alergijom na PEG podnose polisorbata 80. Količina polisorbata 80 u cjepivu *AstraZeneca ChAdOx1* jednaka je količini koja se nalazi u većini cjepiva protiv sezonske gripe, kod kojega nisu zabilježene učestale alergijske reakcije. Stoga preporuke javnog zdravstva u Velikoj Britaniji smatraju sigurnim cijepljenje osoba koje su alergične na PEG cjepivom *AstraZeneca ChAdOx1*.<sup>108</sup>

**Evaluacija osoba s prethodnim teškim alergijskim reakcijama prije cijepjenja protiv koronavirusne bolesti.** S obzirom na iskustvo o pojavi anafilaksije nakon cijepjenja cjepivom *Pfizer-BioNTech COVID-19 BNT162b2*, stručna društva iznose preporuke o probiru osoba s većim rizikom za alergijske reakcije na koronavirusna cjepiva.<sup>109–112</sup> Osobe s najvećim rizikom, koje imaju potvrđenu ranu (<4 sata) ili tešku alergijsku reakciju na PEG, polisorbata ili polioksil 35 u injektibilnim lijekovima ili cjepivima, trebaju konzultaciju alergologa-imunologa i dijagnostičku obradu prije cijepjenja. Umjereni rizik imaju osobe s anamnezom o teškim alergijskim reakcijama na injektibilne lijekove i cjepiva, hranu, lijekove, venome, lateks te osobe s idiopatskom anafilaksijom. Ovu skupinu treba cijepiti s periodom opservacije od 30 minuta. Najniži rizik imaju osobe s alergijom (ne i anafilaksijom) na cjepiva, hranu, venome, lateks i lijekove te osobe s astmom i mastocitozom, a nakon cijepjenja treba ih nadzirati 15 minuta. Tijekom opservacije neophodna je nazočnost medicinskog osoblja educiranog i opremljenog za liječenje anafilaksije. Pri sumnji i prijavi moguće alergijske reakcije na cjepivo neophodno je detaljno zapisati vremenski slijed i težinu kliničke reakcije uz vitalne parametre, tijekom oporavka, primjenu lijekova te uzimanje minimalno dvaju uzoraka triptaze (prvi uzorak u prva dva sata i drugi uzorak 24 sata nakon suspektne alergijske reakcije).

U diferencijalnoj dijagnozi anafilaksije obvezno je razmotriti neimunološke reakcije poput vazovagalne reakcije, sinkope, napadaja panike i anksioznosti te disfunkcije glasnica.

Strah od reakcije preosjetljivosti, posebno među pacijentima s već postojećom dijagnostičanom alergijskom bolešću, a pogotovo s rasprostranjenijom sumnjom na alergijsku reakciju na različite antigene, može dovesti do neopravdanog oklijevanja u provedbi cijepljenja, čime se ugrožava cilj postizanja imuniteta krda.

## LITERATURA

1. *Vlada Republike Hrvatske*. Koronavirus – statistički pokazatelji za Hrvatsku i EU. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>. [Pristupljeno 11.05.2021.]
2. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y *i sur*. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569–78.
3. Khuroo MS. Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106101.
4. Rathi S, Ish P, Kalantri A, Kalantri S. Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1118–9.
5. Zimmer C, Corum J, Wee SL. Coronavirus Vaccine Tracker 2021. Dostupno na: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. [Pristupljeno 07.01.2021.]
6. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Uputa/priprema za cijepljenje protiv COVID-19. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Upute-priprema-za-cijepljenje-protiv-COVID-19.pdf>. [Pristupljeno 07.01.2021.]
7. WHO. Vaccines and immunization. Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1). [Pristupljeno 07.01.2021.]
8. Randal J. Hepatitis C vaccine hampered by viral complexity, many technical restraints. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jun 2; 91(11):906–8.
9. Day TA, Kublin JG. Lessons learned from HIV vaccine clinical efficacy trials. *Curr HIV Res*. 2013 Sep;11(6):441–9.
10. *Institut Pasteur*. Whole genome of novel coronavirus, 2019-nCoV, sequenced. Dostupno na: <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/01/200131114748.htm>. [Pristupljeno 07.01.2021.]
11. Shipman M. Vaccine Q&A: How Long Does It Take to Make Vaccines?. Dostupno na: <https://news.ncsu.edu/2020/12/vaccine-manufacturing-q-and-a/>. [Pristupljeno 07.01.2021.]
12. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Dostupno na: <file:///C:/Users/ped35/Downloads/who-trs-1004-web-annex-9.pdf>. [Pristupljeno 07.01.2021.]
13. EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf). [Pristupljeno 07.01.2021.]
14. FDA. General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/82306/download>. [Pristupljeno 07.01.2021.]
15. Khuroo MS, Khuroo M, Khuroo MS, Sofi AA, Khuroo NS. COVID-19 Vaccines: A Race Against Time in the Middle of Death and Devastation! *J Clin Exp Hepatol*. 2020 Nov-Dec;10(6):610–21.
16. Dunn A. How the buzzy biotech Moderna sped past Big Pharma to develop the first potential coronavirus vaccine in just 42 days. Dostupno na: <https://www.msn.com/en-in/news/other/how-the-buzzy-biotech-moderna-spied-past-big-pharma-to-develop-the-first-potential-coronavirus-vaccine-in-just-42-days/ar-BB10udqt>. [Pristupljeno 11.01.2021.]
17. Adalja AA, Watson M, Cicero A, Inglesby T. Vaccine Platform Technologies: A Potent Tool for Emerging Infectious Disease Vaccine Development. *Health Secur*. 2020 Jan/Feb;18(1):59–60.
18. Amesh AA. Powerful New Technologies Are Speeding the Development of a Coronavirus Vaccine. Dostupno na: <https://leapsmag.com/powerful-new-technologies-are-speeding-the-development-of-a-coronavirus-vaccine/particle-2>. [Pristupljeno 11.01.2021.]
19. Wu SC. Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol J*. 2020 Jun;15(6):e2000147.
20. Cioffi A. Coronavirus Disease 2019: Is Everything Lawful to Create an Effective Vaccine? *J Infect Dis*. 2020 Jun;222(1):169.
21. D'Amore T, Yang Y. Advances and Challenges in Vaccine Development and Manufacture Dostupno na: <https://bioprocessintl.com/manufacturing/vaccines/advances-and-challenges-in-vaccine-development-and-manufacture/>. [Pristupljeno 12.01.2021.]
22. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):516–27.
23. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020 Apr;580(7805):576–7.
24. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 Feb;21(2):73–82.
25. Srinivasan S, Cui H, Gao Z, Liu M, Lu S, Mkandawire W *i sur*. Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. *Viruses*. 2020 Mar 25;12(4):360.
26. WHO *R&D Blue Print*. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. [Pristupljeno 13.01.2021.]
27. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W *i sur*. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020 Aug 6;182(3):713–21.e9.
28. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M *i sur*. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):77–81.
29. Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, Li C, Kan B, Hu Y *i sur*. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18–59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. *medRxiv*. 2020:2020.07.31.20161216. PPR:PPR198538.
30. Ella R, Reddy S, Jogaiah H, Sarangi V, Ganerur B, Prasad S *i sur*. Safety and immunogenicity clinical trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 (a phase 2, double-blind, randomised controlled trial) and the persistence of immune responses from a phase 1 follow-up report. *medRxiv*. 2020:2020.12.21.20248643.
31. Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, Spencer AJ, Hill AV, Dorrell L. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Curr Opin Immunol*. 2016 Aug;41:47–54.
32. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX *i sur*. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant ad-

- enovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.
33. *The Gamaleya Center*. The Sputnik V vaccine's efficacy is confirmed at 91.4% based on data analysis of the final control point of clinical trials. Dostupno na: <https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/the-sputnik-v-vaccine-s-efficacy-is-confirmed-at-91-4-based-on-data-analysis-of-the-final-control-po/>. [Pristupljeno 25.01.2021.]
  34. *Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH i sur.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479–88.
  35. *Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK i sur.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
  36. *Zimmer C, Corum J, Wee SL.* Oxford-AstraZeneca: The New York Times. Dostupno na: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html#astrazeneca>. [Pristupljeno 27.01.2021.]
  37. *Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, Kafai NM, Fox JM, Smith BK i sur.* Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. *Cell Host Microbe*. 2020 Sep 9;28(3):465–74.e4.
  38. *Sun W, Leist SR, McCroskery S, Liu Y, Slamanig S, Oliva J i sur.* Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as a live virus vaccine candidate. *EBioMedicine*. 2020 Dec;62:103132.
  39. *Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A i sur.* Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990 Mar 23;247(4949 Pt 1):1465–8.
  40. *Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH i sur.* DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 2020 Aug 14;369(6505):806–11.
  41. *Zimmer C, Corum J, Wee SL.* Coronavirus Vaccine Tracker: The New York Times; Dostupno na: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. [Pristupljeno 27.01.2021.]
  42. *Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP i sur.* Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1544–55.
  43. *van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR i sur.* ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):578–82.
  44. *Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J i sur.* Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):583–8.
  45. *Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S i sur.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
  46. *Pfizer*. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/144412/download>. [Pristupljeno 15.01.2021.]
  47. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*. UK medicines regulator gives approval for first UK COVID-19 vaccine. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/news/uk-medicines-regulator-gives-approval-for-first-uk-covid-19-vaccine>. [Pristupljeno 16.01.2021.]
  48. *Health Canada*. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: Authorization information. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/pfizer-biontech/authorization.html>. [Pristupljeno 16.01.2021.]
  49. *COVID-19 vaccine tracker*. Sinovac: CoronaVac. Dostupno na: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/7/>. [Pristupljeno 25.01.2021.]
  50. *Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A i sur.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2439–50.
  51. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting*. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/144245/download>. [Pristupljeno 19.01.2021.]
  52. *CDC*. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>. [Pristupljeno 19.01.2021.]
  53. *ModernaTX I*. FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/144434/download>. [Pristupljeno 15.01.2021.]
  54. *FDA*. Emergency use authorization (EUA) of the Moderna Covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Dostupno na: [https://www.fda.gov/media/144637/download?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/media/144637/download?utm_medium=email&utm_source=govdelivery). [Pristupljeno 19.01.2021.]
  55. *Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN i sur.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1920–31.
  56. *Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R i sur.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403–16.
  57. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee*. mRNA-1273 Sponsor Briefing Document Addendum. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/144453/download>. [Pristupljeno 19.01.2021.]
  58. *ModernaTX, Inc*. A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent COVID-19 (TeenCove). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151?term=Moderna&cntry=US&draw=2&rank=9>. [Pristupljeno 19.01.2021.]
  59. *Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S i sur.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
  60. *Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR i sur.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):1979–93.
  61. *Robbins R, Mueller B*. After Admitting Mistake, AstraZeneca Faces Difficult Questions About Its Vaccine. Dostupno na:

- <https://www.nytimes.com/2020/11/25/business/coronavirus-vaccine-astrazeneca-oxford.html>. [Pristupljeno 21.01.2021.]
62. Bastian H. The AstraZeneca Covid Vaccine Data Isn't Up to Snuff. Dostupno na: <https://www.wired.com/story/the-astrazeneca-covid-vaccine-data-isnt-up-to-snuff/amp>. [Pristupljeno 21.01.2021.]
  63. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truylers C, de Groot AM i sur. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv. 2020:2020.09.23.20199604.
  64. Compound ID: VAC31518 (JNJ-78436735, Ad26COVSI Vaccine, Ad26.COV2.S Vaccine). Dostupno na: <https://www.jnj.com/coronavirus/vaccine-informed-consent-form%C2%A0>. [Pristupljeno 21.01.2021.]
  65. Barouch DH, Kik SV, Weverling GJ, Dilan R, King SL, Maxfield LF i sur. International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. Vaccine. 2011 Jul 18;29(32):5203–9.
  66. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Initiates Pivotal Global Phase 3 Clinical Trial of Janssen's COVID-19 Vaccine Candidate. Dostupno na: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-initiates-pivotal-global-phase-3-clinical-trial-of-janssens-covid-19-vaccine-candidate>. [Pristupljeno 22.01.2021.]
  67. Janssen Vaccines & Prevention B.V. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in Adults Aged 18 Years and Older. Dostupno na: <https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19-phase-3-study-clinical-protocol>. [Pristupljeno 22.01.2021.]
  68. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. Dostupno na: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial>. [Pristupljeno 12.02.2021.]
  69. Yushuo Z. CanSino's Covid-19 Vaccine Is Easy to Store, But Mass Production Might Be an Issue, CEO Says. Dostupno na: <https://www.yicai.com/news/cansino-covid-19-vaccine-is-easy-to-store-but-mass-production-might-be-an-issue-ceo-says>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  70. Reuters Staff. China CanSinoBio's COVID-19 vaccine trials recruit over 20,000 people. Dostupno na: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-cansino-bio-idUSKBN28V1N8>. [Pristupljeno 25.01.2021.]
  71. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS i sur. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020 Sep 26;396(10255):887–97.
  72. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS i sur. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):671–81.
  73. FT Reporters. Covid vaccine tracker: The shots available and the doses administered. Dostupno na: <https://www.ft.com/content/ac5e5ef8-bccb-482b-9f8d-0dab5cac6f9a>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  74. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF i sur. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2021 Jan;21(1):39–51.
  75. COVID-19 Vaccine tracker. Sinopharm: BBIBP-CorV. Dostupno na: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/5/>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  76. Reuters Staff. China Sinopharm's coronavirus vaccine taken by about a million people in emergency use. Dostupno na: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-sinopharm-idUSKBN27Z0PY>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  77. UAE Ministry of Health and Prevention. UAE Ministry of Health and Prevention announces official registration of inactivated COVID-19 vaccine used in #4Humanity Trials. Dostupno na: <https://www.wam.ae/en/details/1395302893589>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  78. Gan N. China approves Sinopharm Covid-19 vaccine, promises free shots for all citizens. Dostupno na: <https://edition.cnn.com/2020/12/30/asia/china-sinopharm-vaccine-efficacy-intl-hnk/index.html>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  79. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K i sur. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):181–92.
  80. Kamradt T, Kamps BS. Approved SARS-CoV-2 vaccines – An overview. Dostupno na: <https://covidreference.com/vaccines>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  81. BBC News. Sinovac: Brazil results show Chinese vaccine 50.4% effective. Dostupno na: <https://www.bbc.com/news/world-latin-america-55642648>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  82. Kim M, Liu R. Sinovac's COVID-19 vaccine induces quick immune response – study. Dostupno na: <https://www.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-sinovac-idUKKBN27X35I>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  83. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V i sur. A Phase 1: Safety and Immunogenicity Trial of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine-BBV152. medRxiv. 2020:2020.12.11.20210419.
  84. Sinha D. Covaxin Update: What is known so far about phase 3 trial, efficacy, protection against new Covid strain. Dostupno na: <https://www.financialexpress.com/lifestyle/health/covaxin-phase-3-efficacy-update-registration-status-data-bharat-biotech-covid-vaccine-india/2163658/>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
  85. Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. Dostupno na: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>. [Pristupljeno 02.02.2021.]
  86. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S i sur. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24):2320–32.
  87. Novavax. Novavax Announces COVID-19 Vaccine Clinical Development Progress. Dostupno na: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-covid-19-vaccine-clinical-development-progress>. [Pristupljeno 19.01.2021.]
  88. Novavax. Novavax Announces Initiation of PREVENT-19 Pivotal Phase 3 Efficacy Trial of COVID-19 Vaccine in the United States and Mexico. Dostupno na: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-initiation-prevent-19-pivotal-phase-3-efficacy>. [Pristupljeno 19.01.2021.]



89. Chen J, Wang R, Wang M, Wei GW. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *J Mol Biol.* 2020 Sep 4;432(19):5212–26.
90. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L *i sur.* Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2020 Sep;83:104351.
91. Cagliani R, Forni D, Clerici M, Sironi M. Computational Inference of Selection Underlying the Evolution of the Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol.* 2020 Jun 1;94(12):e00411–20.
92. Wang H, Pipes L, Nielsen R. Synonymous mutations and the molecular evolution of SARS-Cov-2 origins. *Virus Evol.* 2020 Dec 30;7(1):veaa098.
93. WHO. SARS-CoV-2 Variants. Dostupno na: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov-2-variants/en/>. [Pristupljeno 03.02.2021.]
94. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE *i sur.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):453–5.
95. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F *i sur.* SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020 Nov;587(7833):270–4.
96. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):515–6.
97. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Dec;11(12):836–48.
98. Yong CY, Ong HK, Yeap SK, Ho KL, Tan WS. Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front Microbiol.* 2019 Aug 2;10:1781.
99. Roper RL, Rehm KE. SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines.* 2009 Jul;8(7):887–98.
100. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020 May 19;52(5):737–41.
101. Ministarstvo zdravstva. Plan uvođenja, provođenja i praćenja cijepljenja protiv bolesti COVID-19 u Republici Hrvatskoj. Dostupno na: <https://vlada.gov.hr/UserDocsImages/2016/Sjednice/2020/Prosinac/32%20sjednica%20VRH/Prijedlog%20plana%20uvo%20C4%91enja,%20provo%20C4%91enja%20i%20pra%20C4%87enja%20cijepljenja%20protiv%20bolesti%20COVID-19%20u%20Republici%20Hrvatskoj.pdf>. [Pristupljeno 26.01.2021.]
102. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SL, Klein NP *i sur.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar;137:868–78.
103. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 15;70(2):46–51. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>. [Pristupljeno: 18.02.2021.]
104. Raine J. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 9 December 2020. Confirmation of Guidance to Vaccination Centres on Managing Allergic Reactions Following COVID-19 Vaccination with the Pfizer/BioNTech Vaccine. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine>. [Pristupljeno 19.02.2021.]
105. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021 Weekly / January 29, 2021 / 70(4);125–129. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>. [Pristupljeno: 18.02.2021.]
106. Zhou ZH, Stone CA Jr, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J *i sur.* An-ti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Apr;9(4):1731–1733.e3.
107. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016 Jul;46(7):907–22.
108. Public Health England COVID-19: the green book. 2021. Dostupno na: [assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/948757/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_v4.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948757/Greenbook_chapter_14a_v4.pdf) (chapter 14a). [Pristupljeno: 18.02.2021.]
109. Centers for Disease Control and Prevention. Prevacination checklist for COVID-19 vaccines. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/pre-vaccination-screening-form.pdf>. [Pristupljeno: 18.02.2021.]
110. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA *i sur.* mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Apr;9(4):1423–37.
111. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S *i sur.* EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021 Jan 16;10.1111/all.14739.
112. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y *i sur.* COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J.* 2021 Feb;14(2):100517.