

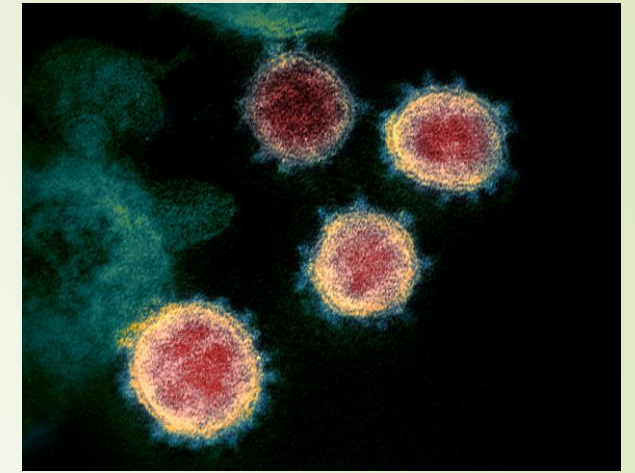
Cjepiva protiv SARS-CoV-2 / covid-19

Stribor Marković/Hrvatsko farmaceutsko društvo



HRVATSKO FARMACEUTSKO DRUŠTVO
CROATIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

Pitanja o virusu



- postoji li SARS-CoV-2 virus
 - da, dokazan je molekularnim tehnikama (uz sekvenciranje) – slično kao i nekoć Non-A-non-B hepatitis virus – HCV, izoliran je i uzgojen na staničnim linijama (npr. Vero)
- uzrokuje li SARS-CoV-2 covid-19
 - da
- uzrokuju li koronavirusi samo običnu prehladu
 - OC43, HKU1, 229E, NL63 prehlada
 - SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 i MERS uzrokuju i upalu pluća

Slika: NIAID's Rocky Mountain Laboratories (RML)

Science. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733.
J Korean Med Sci. 2020 Feb 24; 35(7): e84.
Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):697-706.
Emerg Infect Dis. 2020 Sep;26(9):2054-2063.
Virology. 2020 Sep; 548: 39–48.

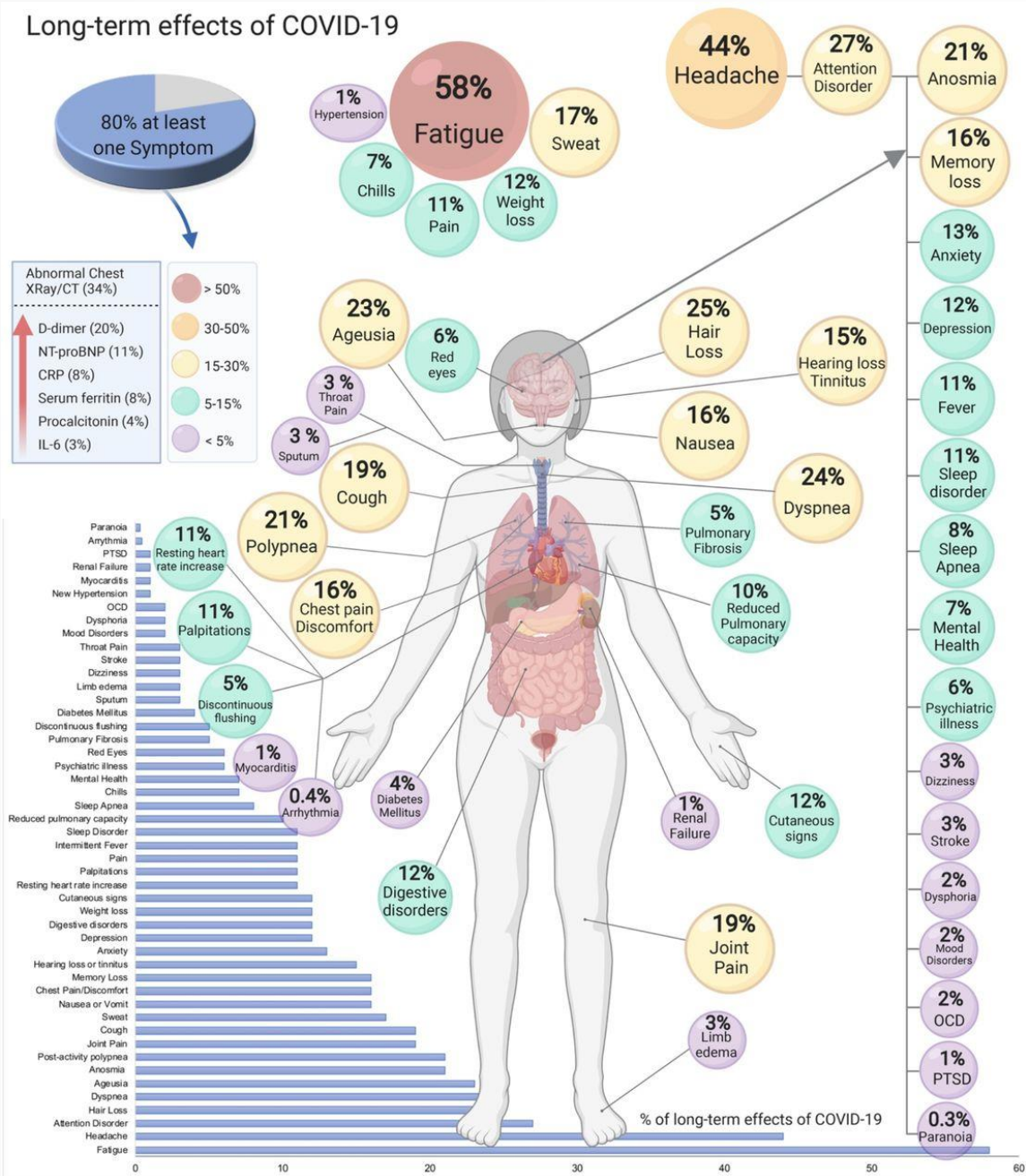
Pitanja o virusu



- ▶ da li je virus napravljen „umjetno”
 - ▶ prema raspoloživim sekvencama vrlo je mala vjerojatnost ili nikakva – priroda je mudrija i evolucijski lukavija no što mislimo
- ▶ znamo li sa sigurnošću put i vrstu iz koje je nastao SARS-CoV-2
 - ▶ ne, ne treba olako pretpostavljati kako je „rezervoar” šišmiš – vrsta iz koje je nastao i rezervoar nisu isto
- ▶ zašto se tako proširio u odnosu na MERS ili SARS-CoV-2
 - ▶ manja smrtnost, asimetričnost – dio ljudi s lakšom kliničkom slikom; relativno dugo vrijeme ostanka na sluznicama, relativno slab specifični imunitet/memorija u nekih ljudi
- ▶ rasprave SARS-CoV-2/covid-19 versus gripa
 - ▶ irelevantne

Infect Genet Evol. 2020 Oct; 84: 104384.
Scientific Reports volume 11, Article number: 3487 (2021)

Long-term effects of COVID-19



Post covid-19

- „sindrom post-covid-19“
- nije novost da virusne bolesti mogu ostaviti naknadne posljedice – 17,2 slučaja Guillain-Barré nakon gripe na milijun, 1 nakon cijepljenja
- subakutni sklerozirajući panencefalitis (Dawsonova bolest) nakon preoboljenih ospica
- sterilitet u muškaraca nakon parotitis

Lopez Leon et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Lancet Infect Dis. 2013 Sep;13(9):769-76.



Strategije cjepiva I

- ▶ atenuiranje
 - ▶ nije dolazilo u obzir (vrlo dugo vrijeme, potvrda atenuiranja...)
- ▶ rekombinantni proteini (npr. spike -- šiljak)
 - ▶ Sanofi/GSK – neuspjeh (nedostatni odgovor) – krivi odabir adjuvansa? odsustvo liposomalnog/nanosomalnog?
 - ▶ rekombinantno sa saponinom biljke Quillaja saponaria djelotvornije (nanočestice slične prijenosu mRNA cjepiva s kolesterolom) - Novavax
- ▶ konjugirana
 - ▶ RBD domena spike vezana za tetanus toksoid (primijenjeno npr. kod cjepiva protiv pneumokoka) – Kuba – Soberana 02



Strategije cjepiva II

- ▶ nereplikativni virusni vektori s genom za spike protein
 - ▶ adenovirusna cjepiva (AstraZeneca, Sputnik V, Johnson & Johnson...)
- ▶ replikativni virusi (atenuirani vezikularni stomatits virus) sa spike proteinom
 - ▶ nedjelotvorno cjepivo (!) – inače strategija za Ebola cjepivo
- ▶ mRNK cjepiva
 - ▶ Pfizer, Moderna, Curevac/GSK

Koliko su cjepiva „zbrzana”?

- ništa nije „zbrzano” – nastale platforme već postoje neko vrijeme
- spike protein je poznat kao cilj stvaranja zaštitne imunosti još od SARS-CoV-1 i MERS
- adenovirusi
 - adenovirusna cjepiva ispituju se od ranih 2000-tih (HIV)
 - ChAdOx1 vektor nastao je još 2012. godine i kreirano MERS cjepivo
- inaktivirana i adjuvantirana cjepiva
 - koriste se najduže (od XIX. stoljeća)
- što je s mRNA?



mRNA povijest

- ▶ RNA lijekovi registrirani od 1998. (Fomivirsen)
- ▶ 1990. godine dokazana mogućnost imunizacije mRNA
- ▶ 2008. godine prva klinička studija s mRNA cjepivom – bjesnoća, HIV, Zika...
- ▶ činjenica: nije bilo masovnog cijepjenja mRNA cjepivima

Što to znače „studije“?

Pfizer

At least 1 of the following

Fever, New/increased cough, New/increased shortness of breath
Chills, New/increased muscle pain, New loss of taste or smell
Sore throat, Diarrhea, Vomiting
Fatigue, Headache, Nasal congestion, Nausea

Moderna

At least 2 of the following

Fever (≥ 38 °C), Chills, Myalgia, Headache, Sore throat, Loss of smell or taste
OR

At least 1 of the following

Cough, Shortness of breath, difficulty breathing or clinical, X-ray/scan evidence of pneumonia

Astra Zeneca

At least 1 of the following

Fever, Shortness of breath, Difficulty breathing \leftarrow No minimum duration
or
Chills, Cough, Fatigue, Muscle aches, Body aches, Headache, New loss of smell or taste, Sore throat, Congestion, Runny nose, Nausea, Vomiting, Diarrhea \leftarrow For 2 or more days

- hibrid faze I/II je pomogao ubrzavanju
 - praćenje nuspojava, odabir doze, mjerenje imunološkog odgovora nakon cijepjenja – npr. Pfizer odustao do doze od 100 mikrograma zbog izraženijih nuspojava – 30 mikrograma je bilo dovoljno i optimalno
 - povećanje protutijela NE znači automatski da će doći do zaštite od bolesti – to se mora dokazati
- efikasnost je definirana „endpointom“ – koliko cjepivo štiti od bolesti, pogotovo težih oblika
 - podsjetimo – cjepiva protiv HIV-a odličnu su stvarala imunološki odgovor ali NISU štitila od infekcije
- efficacy – mjerenje % smanjenja rizika bolesti u studiji
- effectiveness – djelotvornost u „stvarnom životu“, propusti, jedna doza, hospitalizacije... - o tome dobivamo trenutno podatke

Što nismo znali u 12 mjesecu?

- sprječavanje covid-19 je ok, ali što je sa zaštitom od prijenosa?
 - sada znamo: vjerojatni učinak; različitost imunološke zaštite sluznica versus sistemski
- smiju li oni koji su preboljeli
 - sada znamo: da
- trudnice i dojilje
 - sada znamo: malo vjerojatni rizik, reproduktivna toksikologija ok, trenutno studije u tijeku
- hoće li se otkriti rijetke nuspojave nakon izlaska iz 30 000 ispitanika u 30 milijuna ljudi?
 - sada znamo: prilično sigurna, očekivani profil nuspojava; anafilaksa za mRNA 11 na milijun

Sastav cjepiva - Comirnaty

- ▶ natrij klorid, kalij klorid, natrij hidrogenfosfat dihidrat i kalij dihidrogenfosfat manje od 1 mg/dozi; saharoza 6 mg po dozi
 - ▶ stabilnost, ionska jakost, elektroliti međustanične tekućine
- ▶ 30 mikrograma mRNA
 - ▶ aktivna tvar
- ▶ kolesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin – prirodne tvari, stabilizatori lipidnih nanočestica
- ▶ ALC-0315 – kationski lipid bitan za oslobađanje mRNA u stanici (lizosomima)
- ▶ ALC-0159, 2-[(polietilen glikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid) – zaštita od interakcije s proteinima van stanice
- ▶ svaki lipid manje od 0,5 mg po dozi
- ▶ voda za injekcije



Sastav cjepiva COVID-19 Vaccine Moderna

- ▶ trometamin i trometamin klorida (Tris, trometamol), manje od 2mg te octena kiselina i natrijev acetat (manje od 0,2 mg)
 - ▶ puferi; trometamin se koristi u drugim masovno korištenim cjepivima
- ▶ saharoza oko 44 mg - stabilizator
- ▶ 100 mikrograma mRNA
- ▶ kolesterol i 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (manje od 2 mg) – lipidne nanočestice
- ▶ SM-102 – kationski lipid, oslobađanje mRNA u stanici
- ▶ polietilen-glikol-2000-dimiristoil-glicerol – zaštita od interakcija s proteinima



Opaske o mRNA strukturi

- ▶ intervencije u genetski kod u odnosu na virus
 - ▶ lizin na poziciji 986 i valin na poziciji 987 proteina šiljka zamijene aminokiselinom prolinom (stabilnost)
 - ▶ mutirani rijetko korišteni kodoni u često korištene kodone (efikasnost translacije)
- ▶ puna struktura mRNA
 - ▶ „kapica”, 5-netranslatirana regija alfa globina čovjeka, Kozakova sekvenca, 3'-netranslatirana regija i poli-A rep
- ▶ zamjena uridina s 1-metil-3'-pseudouridinom
 - ▶ veća efikasnost nastanka proteina; smanjene neželjene pretjerane imunološke reakcije

Strah od mRNA i adenovirusnih cjepiva

- nije genska terapija
 - adenovirusna tehnologija je korištena u sasvim drugačijim okolnostima kao genetska terapija npr. cistična fibroza, onkologija
 - tijelo ne prepisuje mRNA u DNA i ne integrira (posebni virusi to mogu)
 - nema straha kod HIV pacijenata
- najavljeni strahovi od odsustva razvitka imune reakcije – kliničke studije pokazale suprotno
- nema straha od neplodnosti zbog homologije sa sincitinom
 - prirodna infekcija to nije isto napravila (srećom)
- nema straha od reakcija odbacivanja organa
 - u cjepivu nema MHC molekula esencijalnih za tu reakciju
- može li samo cjepivo izazvati bolest
 - ne, teoretski samo s inaktiviranim cjepivom ako nije dobro inaktivirano

Sastav COVID-19 Vaccine AstraZeneca

- ▶ aminokiselina histidin i histidin klorid monohidrat; sukroza; emulgator polisorbat 80
 - ▶ stabilizatori; polisorbat je uobičajeni ekscipijens nekih slabo topivih intravenskih lijekova kao anidulafungina
- ▶ magnezijev klorid heksahidrat, natrijev klorid, alkohol etanola (2mg), EDTA (etilen-diamin-tetra-octena kiselina)
 - ▶ stabilizacija virusnih čestica
- ▶ adenovirus čimpanze + protein šiljka (ChAdOx1-S) najmanje $2,5 \times 10^8$ infektivnih jedinica, na HEK-293 staničnoj liniji
 - ▶ aktivna tvar; nereplikativni virus
- ▶ Covishield – Serum Institute of India – identičan sastav

Sastav Gam-Kovid-Vak (Sputnik V)

- ▶ natrijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, sukroza, EDTA, polisorbitat 80 i etanol
 - ▶ bez histidina kao stabilizatora, Tris kao pufer
- ▶ u prvoj imunizaciji adenovirus tip 26, a u drugoj imunizaciji adenovirus tip 5 sa proteinom šiljka; $1 \pm 0,5 \times 10^{11}$, HEK-293 stanična linija
 - ▶ „rijetki” i imunogenični virusi



Sastav cjepiva – Janssen/J&J covid-19 vaccine

- ▶ natrij klorid (manje od 2,5mg), monohidrat limunske kiseline, trinatrijev-citrat dihidrat (pufer), polisorbitat-80 (manje od 0,2 mg)
- ▶ 5×10^{10} Ad26 sa proteinom šiljka na PER.C6 embrionalna humana linija retine
 - ▶ ≤ 0.15 mcg proteina i ≤ 3 ng DNA stanične linije
- ▶ 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin
 - ▶ adjuvans

Table. SARS-CoV-2 Vaccines

Vaccine	Manufacturer	Vaccine type	Antigen	Dose	Dosage	Storage conditions	Efficacy against severe COVID-19 ^a	Overall efficacy	Current approvals
mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA	Full-length spike (S) protein with proline substitutions	100 µg	2 Doses 28 d apart	-25° to -15 °C; 2-8 °C for 30 d; room temperature ≤12 h	100% 14 d After second dose (95% CI, not estimable to 1.00)	92.1% 14 d After 1 dose (95% CI, 68.8%-99.1%); 94.1% 14 d after second dose (95% CI, 89.3%-96.8%)	EUA: the US, EU, and UK
BNT162b2	Pfizer-BioNTech (US)	mRNA	Full-length S protein with proline substitutions	30 µg	2 Doses 21 d apart	-80° to -60 °C; 2-8 °C for 5 d; room temperature ≤2 h	88.9% After 1 dose (95% CI, 20.1%-99.7%)	52% After 1 dose (95% CI, 29.5%-68.4%); 94.6% 7 d after second dose (95% CI, 89.9%-97.3%)	EUA: the US, EU, and UK
Ad26.CoV2.S	Johnson & Johnson (US)	Viral vector	Recombinant, replication-incompetent human adenovirus serotype 26 vector encoding a full-length, stabilized SARS-CoV-2 S protein	5 × 10 ¹⁰ Viral particles	1 Dose	-20 °C; 2-8 °C for 3 mo	85% After 28 d; 100% after 49 d	72% in the US; 66% in Latin America; 57% in South Africa (at 28 d)	EUA process initiated in the US
ChAdOx1 (AZS1222)	AstraZeneca/Oxford (UK)	Viral vector	Replication-deficient chimpanzee adenoviral vector with the SARS-CoV-2 S protein	5 × 10 ¹⁰ Viral particles (standard dose)	2 Doses 28 d apart (intervals >12 wk studied)	2-8 °C for 6 mo	100% 21 d After first dose	64.1% After 1 dose (95% CI, 50.5%-73.9%); 70.4% 14 d after second dose (95% CI, 54.8%-80.6%)	EUA: WHO/Covax, the UK, India, and Mexico
NVX-CoV2373	Novavax, Inc (US)	Protein subunit	Recombinant full-length, prefusion S protein	5 µg of protein and 50 µg of Matrix-M adjuvant	2 Doses	2-8 °C for 6 mo	Unknown	89.3% in the UK after 2 doses (95% CI, 75.2%-95.4%); 60% in South Africa (95% CI, 19.9%-80.1%)	EUA application planned
CVnCoV	CureVac/ GlaxoSmithKline (Germany)	mRNA	Prefusion stabilized full-length S protein of the SARS-CoV-2 virus	12 µg	2 Doses 28 d apart	2-8 °C for 3 mo; room temperature for 24 h	Unknown	Phase 3 trial ongoing	
Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Russia)	Viral vector	Full-length SARS-CoV-2 glycoprotein S carried by adenoviral vectors	10 ¹¹ Viral particles per dose for each recombinant adenovirus	2 Doses (first, rAd26; second, rAd5) 21 d apart	-18 °C (Liquid form); 2-8 °C (freeze dried) for up to 6 mo	100% 21 d After first dose (95% CI, 94.4%-100%)	87.6% 14 d After first dose (95% CI, 81.1%-91.8%); 91.1% 7 d after second dose (95% CI, 83.8%-95.1%)	EUA: Russia, Belarus, Argentina, Serbia, UAE, Algeria, Palestine, and Egypt
CoronaVac	Sinovac Biotech (China)	Inactivated virus	Inactivated CN02 strain of SARS-CoV-2 created from Vero cells	3 µg With aluminum hydroxide adjuvant	2 Doses 14 d apart	2-8 °C; Lifespan unknown	Unknown	Phase 3 data not published; reported efficacy 14 d after dose 2: 50.38% (mild) and 78% (mild to severe) in Brazil, 65% in Indonesia, and 91.25% in Turkey	EUA: China, Brazil, Columbia, Bolivia, Brazil, Chile, Uruguay, Turkey, Indonesia, and Azerbaijan
BBIBP-CorV	Sinopharm 1/2 (China)	Inactivated virus	Inactivated HB02 strain of SARS-CoV-2 created from Vero cells	4 µg With aluminum hydroxide adjuvant	2 Doses 21 d apart	2-8 °C; Lifespan unknown	Unknown	Phase 3 data not published; unpublished reports of 79% and 86% efficacy	EUA: China, UAE, Bahrain, Serbia, Peru, and Zimbabwe

Abbreviations: EUA, Emergency Use Authorization; UAE, United Arab Emirates; WHO, World Health Organization.

^a Efficacy against severe disease, which includes COVID-19-related hospitalization, varies by age and by time after vaccination.

No, što je sa starijim (65+)

- ▶ pitanje djelotvornosti AstraZeneca
- ▶ studija u UK (preprint), stariji od 70 godina, smanjenje rizika covid-19
 - ▶ Pfizer 61% smanjenja rizika, jedna doza nakon 28-34 dana; nakon toga isto
 - ▶ AstraZeneca 60% smanjenja rizika, jedna doza nakon 28-34 dana, 73% nakon 35 dana
- ▶ odobrena u EU za 65+
- ▶ dobra zaštita od najtežih oblika

Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in the UK: a test negative case control study



Varijante

- ▶ RNA polimeraza je ključni enzim za umnožavanje genetskog materijala virusa
- ▶ u nekih virusa RNA polimeraza ne korigira greške (proofreading) - spontane mutacije
- ▶ SARS-CoV-2 RNA polimeraza korigira greške no nastanak spontanih mutacija je prirodna pojava i u ove grupe virusa
- ▶ adaptacija na lakoću prijenosa, na imunološki odgovor
- ▶ B.1.1.7. (UK), B.1.351 (Južna Afrika), P.1 (Brazil), B1.526 (New York), B.1.427/ B.1.429 (Kalifornija)
 - ▶ gotovo sigurno veća zaraznost, vjerojatnost težih oblika?
- ▶ može li nastati „escape” soj
 - ▶ nema garancije, ali je moguće; na ljudskoj strani je ograničenost funkcionalnih mutacija u virusu i mogućnost brzog razvoja cjepiva

COVID19 Vaccine Update- February 28, 2021

By: Your Local Epidemiologist

		Approved for Emergency Use in the U.S.			Phase III U.S. Trials Underway		
		Pfizer	Moderna	J&J One-Dose	AstraZeneca	Novavax	J&J Two-Dose
Symptomatic COVID19	Biotechnology	mRNA	mRNA	Adenovirus	Adenovirus	Recombinant protein	Adenovirus
	Overall efficacy (old variants)	95% (clinical trial) 91% (real world) 85% 15-28 days after dose 1 (real world)	94.1%	66.1% (global) 72.0% (U.S.)	62% (clinical trials) 67% (real world) 82% when doses were ≥12 weeks apart and 55% when doses were <6 weeks apart	95.6%	
	Efficacy (old variants) among 65+ year olds	92.9% (65-75) 100% (75+)	100%	68.6% (global)	***		
	B.1.1.7 (UK) variant impact	No impact on efficacy (90-95% efficacy in Israel)	Predicted not to have impact on efficacy		"Currently no evidence that the vaccine does not work against the new strains"	85.6% efficacy	
	B.1.351 (S. Africa) variant impact	0.81-1.46 fold decrease in neutralizing antibodies (NOT efficacy)*	6-fold decrease in neutralizing antibodies (NOT efficacy)*	57% efficacy	~10% efficacy	60% efficacy among HIV- participants; 49.5% efficacy among HIV+ & HIV-)	
	P.1 (Brazil) variant impact	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	
	B.1.427/B.1.429 (CA) variant impact	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	
Severe COVID19 (old variants)	B.1.526 (NY) variant impact	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	
	Protection from severe disease	90%	100%	85% (100% after day 49)	100%	100%	
	# hospitalization from COVID	0	0	0	0	0	
	# deaths from COVID19	0	0	0	0	0	
	Contingency plan for variants	Developing booster	Developing booster	Developing updated vaccine	Developing updated vaccine	Developing updated vaccine	
	Age	16+	18+	18+	18+	18+	18+
	# doses	2 (3 weeks apart)	2 (4 weeks apart)	1	2 (4 weeks apart)	2 (3 weeks apart)	2 (4 weeks apart)
	Storage	-25 to -15 C (not approved by FDA yet)	-25 to -15 C	2°C to 8°C	2°C to 8°C	2°C to 8°C	2°C to 8°C
	Status of pediatric trials	Enrollment closed in U.S. Dec (12-15 years)	Enrollment closed in U.S. Feb (12-17 years)	Enrollment starts this week for ages 12-17	Enrollment open in UK for 6+ years		
	Status of pregnancy trials	DART** complete (no adverse reactions) Human trials: enrollment open	DART complete (no adverse reactions)	DART complete (no adverse reactions)			

LD=low dose; SD=standard dose; J&J=Johnson and Johnson

*Pfizer and Moderna conducted two different types of petri dishes studies and the decrease in neutralizing antibodies is not comparable; **DART=pregnancy study in rats;

***= only 2 out of 660 people in this group which is causing quite the debate among whether this is enough data to recommend the vaccine to 65+



Dodatni detalji AstraZeneca

- nuspojave

- osjetljivost na dodir na mjestu injekcije (63,7%), bol na mjestu injekcije (54,2%), glavobolja (52,6%), umor (53,1%), mialgija (44,0%), malaksalost (44,2%), pireksija (uključuje povišenu tjelesnu temperaturu [33,6%] i vrućicu > 38°C [7,9%]), zimica (31,9%), artralgija (26,4%) i mučnina (21,9%)

- razmak druge doze 4-12 tjedana (duži period preferiran?)



Dodatni detalji Pfizer/Comirnaty

- nuspojave
 - (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija i zimica (> 30%), artralgiya (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%)
 - vrlo rijetko akutna pareza ličnog živca (4 u studiji) i vrlo rijetko anafilaksa (koja ne mora biti nužno vezana za PEG)
- druga doza 21 dan
- CDC: i do 6 tjedana nakon (i za Moderna)



Detalji Moderna

- nuspojave:
 - u bol na mjestu primjene injekcije (92 %), umor (70 %), glavobolja (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgija (46,4 %), zimica (45,4 %), mučnina/povraćanje (23 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (19,8 %), vrućica (15,5 %), oticanje na mjestu primjene injekcije, (14,7 %) i crvenilo (10 %).
- druga doza 28 dana nakon
 - CDC: i do 6 tjedana nakon

Realne kontraindikacije

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepjenja. Drugu dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prvu dozu cjepiva Comirnaty.

Reakcije povezane s anksioznošću

Prilikom cijepjenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije, kao psihogeni odgovor na primanje injekcije. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

- „Cijepjenje treba odgoditi kod osoba koje imaju tešku akutnu febrilnu bolest ili akutnu infekciju.
- Međutim, prisutnost manje infekcije i/ili blage vrućice ne treba biti razlog za odgodu cijepjenja.”
- Nije kontraindicirana kod autoimunih bolesti, onkoloških pacijenata, alergičara i ljudima s historijatom anafilaktičke reakcije (uz opisani oprez), ljudima s transplantiranim organima i na imunosupresivnoj terapiji
- nije kontraindicirana s drugim lijekovima



A koju odabrati

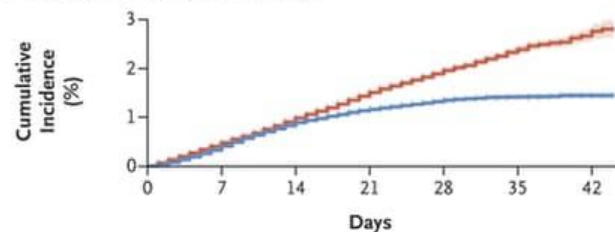
- ▶ koja je dostupna
- ▶ zanimljiv „emotivni“ odabir
 - ▶ želim najefikasniju
 - ▶ želim rusku, želim kinesku, želim J&J
- ▶ uspjeh u Srbiji zbog dostupnosti „istočnih cjepiva“, loš početak u Francuskoj u odnosu na Njemačku
 - ▶ psihologija i emocije su faktor koji se nikada ne podcjenjuje

Unvaccinated Vaccinated

Izrael

N Engl J Med. 2021 Feb 24.

A Documented SARS-CoV-2 Infection



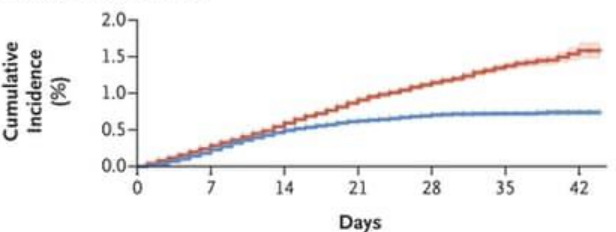
No. at Risk

Unvaccinated	596,618	413,052	261,625	186,553	107,209	37,164	4132
Vaccinated	596,618	413,527	262,180	187,702	108,529	38,029	4262

Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	2362	3971	5104	5775	6053	6100
Vaccinated	0	1965	3533	4124	4405	4456	4460

B Symptomatic Covid-19



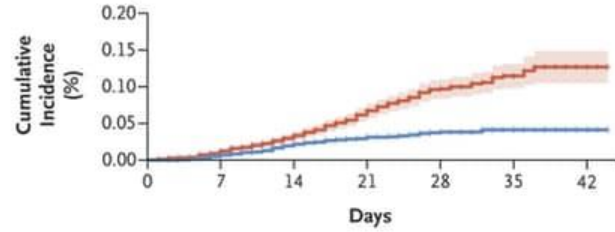
No. at Risk

Unvaccinated	596,618	413,768	262,662	187,784	108,242	37,564	4204
Vaccinated	596,618	414,140	263,179	188,740	109,261	38,299	4288

Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	1419	2393	3079	3433	3582	3607
Vaccinated	0	1103	1967	2250	2373	2387	2389

C Covid-19 Hospitalization



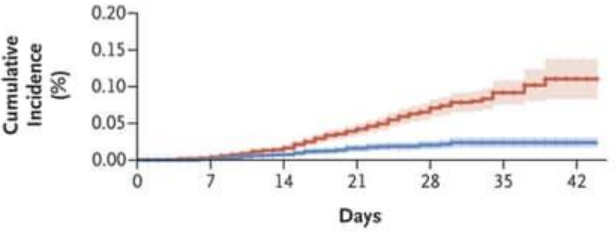
No. at Risk

Unvaccinated	596,618	414,865	264,377	189,808	109,867	38,432	4309
Vaccinated	596,618	414,916	264,482	189,972	110,054	38,561	4321

Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	58	125	198	244	256	259
Vaccinated	0	31	77	98	108	110	110

D Severe Covid-19



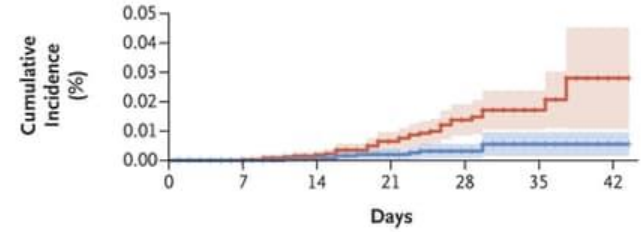
No. at Risk

Unvaccinated	596,618	414,898	264,437	189,874	109,929	38,467	4310
Vaccinated	596,618	414,933	264,516	190,000	110,076	38,571	4322

Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	17	57	114	157	171	174
Vaccinated	0	6	26	45	52	55	55

E Death Due to Covid-19



No. at Risk

Unvaccinated	596,618	414,909	264,479	189,950	110,008	38,510	4316
Vaccinated	596,618	414,938	264,538	190,032	110,101	38,575	4322

Cumulative No. of Events

Unvaccinated	0	1	6	16	27	30	32
Vaccinated	0	0	2	5	7	9	9



Što još ne znamo?

- ▶ koliko je trajanje imuniteta?
- ▶ potreba za novim „booster” ili potpuno novim cjepivima za nove varijante (koje još nisu niti nastale)?
 - ▶ kao gripa? – vjerojatno drugačije
- ▶ strah od dugoročnih posljedica cjepiva
 - ▶ većina ozbiljnijih rijetki nuspojava javlja se brzo (anafilaktička reakcija), Guillain-Barré kao rijetka potencijalna nuspojava nekoliko tjedana nakon cijepljenja
 - ▶ kasnije efekte je nemoguće odvojiti od drugih faktora
- ▶ cijepljenje djece?

Korisni linkovi

- www.cdc.gov
- www.hzjz.hr
- <https://www.infovac.fr/>
- www.mesvaccins.net

- <https://www.facebook.com/groups/459227237920265>
- <https://imunizacija.hr/>





Poruka za sve nas

- ▶ pravila bi trebala vrijediti za sve
- ▶ kako komunicirati s javnosti
- ▶ oholost
- ▶ ne tražimo Babe Vange
- ▶ stručnjaci odmjerenost i oprez u jasnoći