

TRIBINA

Transkript tribine u obliku pitanja i odgovora

“COVID – Cjepivo objašnjeno bez varki, interesa i deluzija”

COVID
BEZ

JEPIVO
BJAŠNJENO
ARKI
NTERESA
ELUZIJA

Četvrtak
28.01.2021.
18.00h

live streaming

prof. dr. sc. Goran Tešović
izv. prof. dr. sc. Robert Likić
prof. dr. sc. Vladimir Trkulja
prim. dr. sc. Bernard Kaić
izv. prof. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman
doc. dr. sc. Goran Sedmak





prof. dr. sc. Vladimir Trkulja
Sveučilište u Zagrebu,
Medicinski fakultet
Zavod za farmakologiju



izv. prof.dr.sc. Robert Likić
Sveučilište u Zagrebu,
Medicinski fakultet,
Zavod za kliničku farmakologiju



prof. dr. sc. Goran Tešović
Klinika za infektivne bolesti
„Dr. Fran Mihaljević“,
Zavod za infektivne bolesti
djece



prim. dr. sc. Bernard Kaić
Hrvatski zavod za
javno zdravstvo, Služba za
epidemiologiju zaraznih
bolesti



izv.prof.dr.sc. Martina Rojnić-Kuzman
Sveučilište u Zagrebu,
Medicinski fakultet, Klinički bolnički
centar, Klinika za psihijatriju,
Zagreb



doc.dr.sc. Goran Sedmak
Sveučilište u Zagrebu,
Medicinski fakultet,
Odsjek za razvojnu
neuroznanost

Kako to da se cjepivo za novi korona virus pronašlo za manje od godinu dana? (prof. Trkulja)

Ovo je bilo moguće zato što nije počelo od početka. Nijedna komponenta ovdje nije nova, glasničke RNA ima i u cjepivu protiv ebole, samo je dostavni sustav drugačiji (umnažajući virus). Glasnička RNA i nukleinske kiseline kao terapijski principi su upotrjebljeni još 1998. u medicini. Danas imamo takvih 30-ak lijekova, a recimo tvrtka BioNTech bila je u mogućnosti razviti cjepivo brzo zato što se već godinama bavi terapijskom primjenom mRNA u pokušaju razvoja cjepiva protiv malignih bolesti. Tako da nije tražena meta, nije traženo oruđe, nije tražen pristup jer već postoji.

I što se tiče dostavnih sustava postojeće znanje s više je strana spojeno u jednu cjelinu. Lipidne nanočestice se koriste u dostavi desetak lijekova unazad 15-ak godina. Poznati elementi su stavljeni u cjelinu i ovaj koncept se pokazao uspješan. Proizvodnja cjepiva protiv SARS-CoV-2 virusa nije krenula od nule i uz to su najviše vremena uštedili na komunikaciji s regulatorima u stvarnom vremenu. Inače je to proces koji traje mjesecima, a ovo se sve događalo u realnom vremenu komunikacije svih podataka. Stvari koje se inače rade tjednima odradile su se u roku od nekoliko sati. I ono je što je jako važno, ni u jednom od ovih velikih pokusa nisu bila uključena djeca, sva cjepiva su limitirana na adolescente i odrasle starije od 16 ili 18 godina. Uključivanje djece u pokus uzelo bi jako puno vremena jer idu postupno i polako i oprezno, a nisu u ovom času nužne.

Opće ljudsko znanje zna što treba očekivati, na temelju sveukupnog znanja i poznavanja koncepta, djelatne tvari, dostavnog sustava, svih validnosti i prediktivnosti animalnih modela i zna se da nitko neće dobiti ARDS i imati teži oblik bolesti zato što je cijepljen. Zna se s velikom vjerojatnošću jer se podatci prate, prikupljaju i studije traju. Manje znamo koliko će trajati imunost, nego koliko možemo reći da je ovo sigurno.

Mehanizam djelovanja cjepiva protiv COVID-19-a? (prof. Likić)

Glasnička RNA (Moderna, Pfizer)

Mehanizam djelovanja cjepiva na bazi glasničke RNA je vrlo elegantan i vrlo inovativan. Ideja je da uzmete „recept“- glasničku RNA koja je jako fragilna molekula i ona se u biti raspada; da bismo je zaštitili od tog raspadanja i da možemo s njom išta raditi, potreban je lipidni omotač koji je termonestabilan. Zbog termonestabilnosti, potrebno je sve to hladiti što je razlog zašto je za

Pfizerovo cjepivo potrebno hlađenje na -80°C ili za Modernino na -20°C, a stoga se onda javljaju neki problemi oko transporta. Jednom kada date to cjepivo, glasnička RNA ulazi u stanicu i dolazi na ribosome. Ta glasnička RNA je „recept“ za spike protein SARS-CoV-2 i na ribosomima se sintetizira spike protein kojeg onda stanica izbacuje izvan citoplazme. Zatim dolazi do imunosne reakcije na taj protein, što stanične, što humoralne. Dakle stvaraju se stanice i zaštitna protutijela koja prepoznaju spike protein i tako razvijamo imunost. Daju se dvije doze ovog cjepiva kako bi se pojačao taj imunosni odgovor i tu druga doza služi kao booster (pojačivač) imunosnog odgovora. Nakon druge doze zaštita je kod Pfizera 95%, a kod Moderne 91% što su odlični rezultati. Tehnologija glasničke RNA, iako je ovo prvo cjepivo bazirano na tome, nije nepoznata; koristeći taj model firma BioNTech planira razvoj cjepiva za multiplu sklerozu, a Moderna za virus influenze, za HIV i za Nipah virus (koji bi potencijalno mogao izazvati buduću pandemiju). Osim za cjepiva, mRNA tehnologija bi se mogla koristiti u terapijske svrhe kao što je onkološka terapija.

Vektorska cjepiva (AstraZeneca, Janssen, Sputnik)

Vektorsko cjepivo AstraZeneca koristi model pod nazivom ChAdOx-1 (čimpanzee adenovirus Oxford 1). Znači koriste adenovirus čimpanzi razvijen u Oxfordu koji onda na svojoj površini eksprimira spike protein. Kad ga se daje u cjepivu, to dovodi do stimulacije imunosnog odgovora, a time i do imunosti. Ideja iza ove tehnologije je da korištenjem virusa čimpanzi, dobivamo prvo jači imuni odgovor, a drugo manju autoimunost, nego da koristimo humani adenovirus koji se primjenjuje kod ruskog cjepiva Sputnik V.

Uz ova cjepiva postoji i kinesko cjepivo Sinovac, koje je zapravo umrtvljeni virus SARS-CoV-2 što je primjer klasičnog cjepiva.

Koje su glavne razlike između danas dostupnih cjepiva i je li određeno cjepivo prikladnije za određenu populaciju? (prof. Trkulja, prof. Tešović)

Nema razlika, jedino je upitna imunogeničnost pa, prema tome, i zaštitnost AstraZeneca cjepiva kod osoba starijih od 65 godina. Ostala su cjepiva uglavnom iste djelotvornosti. Za ovakve rezultate Astra Zenecina cjepiva je dosta odgovorna i dobna struktura ispitanika u 2.-oj i 3.-oj fazi prelicencijskih studija, jer su u studije uključili vrlo malo starih ljudi pa se i manje zna o imunogenosti, odnosno o tome koliko je cjepivo zapravo zaštitno kod starijih ljudi. Između različitih vrsta mRNA cjepiva nema razlike u smislu da bi neko bilo jače, a neko slabije djelotvorno.

Kako se postupa u slučaju da se osoba zarazi koronavirusom između dvije doze cjeviva? Zašto je potrebno čekati minimalno tri tjedna na drugu dozu? (prof. Tešović)

Čeka se da ozdravi pa se cijepi drugom dozom. Postupa se na potpuno identičan način kao i kod bilo koje druge akutne infektivne bolesti. Dok traje bolest ona je privremena kontraindikacija za primjenu cjeviva, a kad čovjek ozdravi cijepi se drugom dozom. Zašto je potrebno čekati? Zato da se osigura barem minimalni boosterski učinak druge doze. Između dvije doze cjeviva se čeka tri, odnosno četiri tjedna, što ne znači da razmak ne može biti i veći. Vrlo vjerojatno će i biti veći s obzirom na aktualnu situaciju s manjkom cjeviva na tržištu pa ćemo biti jednostavno prisiljeni povećavati razmak između dviju doza. Kako će to djelovati na postignutu zaštitnost i na trajanje zaštitnosti - to ćemo vidjeti, ali ne očekujemo da će tu biti nekih većih problema.

Smatrate li da je za kontrolu epidemije bolje cijepiti što više ljudi samo prvom dozom ili postići optimalan imunitet kod ljudi cijepljenih dvjema dozama? (prof. Kaić, prof. Trkulja, prof. Likić)

Odluka o tome je li bolje dati svakome dvije doze na vrijeme ili duplo većem broju dati jednu dozu, pa odgađati drugu ovisi o odnosu učinkovitosti cjeviva nakon prve doze i učinkovitosti nakon druge doze i o trajanju zaštite nakon te jedne doze. Kada bi cjepivo bilo tek nešto manje učinkovito nakon jedne doze nego što je nakon dvije doze, onda bi se sigurno više isplatilo cijepiti duplo više ljudi jednom dozom, pa odgađati tu drugu dozu koliko god se može, ovisno pak o trajanju zaštite koju jedna doza pruža. Nažalost, do sada su u literaturi jako različite procjene učinkovitosti jedne doze. U jednom članku navode 30 postotnu učinkovitost nakon jedne doze, u drugom se govori o 50 postotnoj, a jedan spominje čak 90 postotnu učinkovitost. Kad bi to stvarno bila 90 postotna učinkovitost, onda bi sigurno bilo bolje cijepiti jednom dozom, pa drugu odgađati, no onda je opet pitanje na koliko dugo? Za sada se ne zna koliko dugo traje djelotvornost nakon samo jedne doze jer jednostavno kliničkim ispitivanjima nisu dovoljno dugo pratili pacijente s jednom dozom jer su im davali drugu dozu nakon 3, 4, do 6 tjedana. Kad bih znao sa sigurnošću učinkovitost i trajanje zaštite nakon jedne doze bih mogao sa sigurnošću reći što je bolje. Neke zemlje razmišljaju da pređu na ovaj engleski način, neke ne jer smatraju da je to još uvijek previše rizično. (prim. Kaić)

Kad jednom dozom cjepiva postignete imuni odgovor koji je u rangu imunog odgovora ljudi koji su preboljeli klinički manifestnu bolest onda booster ne treba, a ova sva cjepiva trebaju booster. Prema ranim dinamskim studijama o kretanju titara i razini imunološkog odgovora nakon prve doze shvaćeno je da je to ispod razine preboljene klinički manifestne bolesti i da treba dodatno cijepljenje da se postigne dobar odgovor. Konceptualno, kod cjepiva koja trebaju booster je procjena da jedna doza ne daje dovoljan odgovor. Trenutno nemamo okolnosti i uvjete na temelju kojih možemo racionalno procijeniti i izračunati relativnu redukciju rizika. Ja bih bio za opciju da procijepimo s obje doze kohortu po kohortu, radije nego da procijepimo jednom dozom više ljude jer bez primjerenog imunološkog odgovora nisi napravio ništa. (prof. Trkulja)

Kada čitate osvrte vrhunskih virusologa, oni kažu: da želim postići da mi virus izbjegne zaštitu koju pružaju cjepiva, upravo bih radio ovo što radi Velika Britanija, davao bih svima samo jednu dozu. (prof. Likić)

Koliko će trenutno cjepivo biti učinkovito za nove sojeve virusa? (prof. Trkulja)

Empirijski ćemo znati vrlo uskoro na ljudima, laboratorijski bi to mogli utvrditi neutralizacijskim testom u kulturi novog soja među cijepljenim ljudima za koje se smatra da su imunizirani. Teorijski postoji određena mogućnost da cjepivo bude manje učinkovito, jer je uslijed ovih mutacija trodimenzionalna konformacija virusa malo drugačija, a onda to može utjecati na izloženost epitopa i učinkovitost protutijela, ali to je teorijska mogućnost, a znat ćemo odgovor za najdulje par tjedana.

Da možete birati kojim cjepivom biste se cijepili, koje biste odabrali i zašto? (svi panelisti)

Cijepio bih se onim cjepivom koje je dostupno, bez puno razmišljanja, čim prije. (prof. Likić)

Ja bih se cijepio bilo kojim cjepivom. Osobno bih se cijepio i Sputnikom, ali ga ne bih preporučio. Kada bi specifikacije Sputnika prošle kroz procjenu EMA-e, bez obzira na veliki klinički pokus, na temelju kvalitete i onog što se zna iz manjih pokusa, tada bih rekao i ljudima da se cijepe Sputnikom. Sam bih se, ponavljam, cijepio i u ovoj fazi. (prof. Trkulja)

Ja nisam imao mogućnost birati, cijepio sam se onime što je bilo dostupno tada u Hrvatskoj. Cijepljen sam dvjema dozama Pfizerova cjepiva i prilično sam time zadovoljan. Dapače, prije nego što sam bio u prilici da se cijepim, na neki sam način priželjkivao da to bude baš Pfizerovo cjepivo. (prof. Tešović)

Meni je isto drago da nisam imao priliku birati, cijepio sam se jedinim mogućim cjepivom. Da sam imao priliku birati, ne znam baš točno što bih izabrao jer, jednostavno, premalo je još podataka za usporedbu sigurnosti primjene cjepiva. Također, pitanje je hoće li pretpostavka da su prisutne velike razlike u djelotvornosti u kliničkim studijama zaista i opstati tijekom upotrebe u populaciji. (prim. Kaić)

Odgovor je vrlo jednostavan: cjepivom koje bi bilo dostupno u tom trenutku. Nažalost, nemam veliko znanje o tom dijelu medicinskog rada, tako da vjerujem stručnjacima koji odobravaju cjepiva i odlučuju o tome jesu li cjepiva korisna i dovoljno dobra za cijepljenje. Dakle, bilo bi mi svejedno kojim me cjepivom cijepe dok god je ono sigurno i dok stručnjaci tvrde da djeluje. (doc. Sedmak)

Cijepila sam se Pfizerovim jer je bilo dostupno. (prof. Rojnić-Kuzman)

Koje su dosad utvrđene nuspojave i koja je njihova vjerojatnost pojavljivanja? Može li se dobiti COVID-19 ako se cijepimo? Može li netko garantirati da se za godinu, dvije, tri neće pojaviti teške posljedice cjepiva? (prof. Tešović, prof. Trkulja)

Prof. Tešović: Bilo koje cjepivo je relativno reaktogeno, s druge strane, treba reći da je većina nuspojava, bile one lokalne ili sustavne, svrstana u skupinu blagih ili umjerenih nuspojava. Dominiraju lokalne nuspojave, prvenstveno bolnost na mjestu aplikacije, otok, eventualno crvenilo, a među sustavnim nuspojavama to mogu biti opća slabost, glavobolja, iscrpljenost, povišena tjelesna temperatura. Naravno, nitko tko govori o nuspojavama, a pogotovo ako nastupa, a tako je vrlo često u javnom prostoru, iz nekog aspekta traženja potencijalnih užasa i skandala, ne spominje ove nuspojave koje čine preko 90 % svih nuspojava. One su samoprolazne, samo ponekad zahtijevaju primjenu analgetika/antipiretika, ali čak i to ne u velikom postotku. Umjesto toga, fokusiraju se na nuspojave (ako to jesu) tipa transverzalni mijelitis, čime se neko vrijeme plašilo nakon što su izašli prvi rezultati, a prije licencijskih studija za AstraZenecino cjepivo. Kada se ti slučajevi detaljno istraže, tada se vidi da je jedan slučaj transverzalnog mijelitisa zapravo prethodno nedijagnosticirani slučaj multiple skleroze, a u drugom slučaju osoba uopće nije dobila cjepivo protiv

COVID-19, nego paralelu koja nije placebo u pravom smislu riječi kao što je to kod drugih proizvođača, nego se u njihovom (AstraZeneca) slučaju radilo o četverovalentnom konjugiranom cjepivu protiv meningokoka. Dakle, drugi slučaj transverzalnog mijelitisa nastao je kao posljedica cijepjenja meningokoknim cjepivom. To je od ranije poznata, rijetka, ali teška komplikacija meningokoknog cjepiva. Ukratko, ogromna većina nuspojava su blage i kratkotrajne, a činjenica je, kad to usporedite s cjepivima koja su nama otprije poznata u kliničkoj praksi, da je taj postotak ipak nešto veći nego recimo za cjepivo protiv influence.

Prof. Trkulja: Mislim da je jako važno reći da su neposredne akutne reakcije kojih se ljudi boje, zapravo reakcije preosjetljivosti koje se javljaju unutar 10 do 20 minuta, bile da su posredovane imunološkim ili neimunološkim mehanizmima. Za Pfizerovo cjepivo procijenjena učestalost preosjetljivosti do sada je 0,6 na 100 000. Tu se radi o nekih 20 do 25 ljudi koji su većinom inače skloni jako burnim alergijskim reakcijama i za to dobiju antihistaminik. Bilo je par slučajeva u hiperreaktora koji su gotovo razvili anafilaksiju, ali svi su živi, zdravi i dobro su. Transverzalni mijelitis se javlja malo kasnije, do nekih 6 tjedana otprilike. Znamo kako nastaju takvi demijelinizacijski procesi, uključujući ADEM, transverzalni mijelitis, optički neuritis i Guillain-Barre sindrom. Te pojave se javljaju i nakon infekcija, nije veća učestalost u odnosu nijednog cjepiva prema infekciji; te bolesti ljudi prebolijevaju i nakon obične prehlade, gripe. Osim pojedinačnih, prethodno navedenih slučajeva, do sada nema signala za tako nešto sveukupno, niti je zabilježeno u pretkliničkim pokusima. Pokusi na subhumanim primatima će signalizirati mogući razvoj demijelinizacijskih procesa i da se tamo dobije neki jaki signal da je potencijal ili predmnijevana projekcija rizika veća nego što znamo za sigurna cjepiva, cjepivo se ne bi primjenjivalo. To se odnosi i na dugoročnost. Neki dan je bila izjava da ne znamo hoćemo li za 40 godina obolijevati od karcinoma zato što se sada cijepimo. Mi znamo da nećemo. Kako? Iz sveukupnog ljudskog znanja, iz svega što je prošlo kroz ovo. Znamo da cjepivo nijedne vrste ne povećava rizik kroničnih autoimunih bolesti, demijelinizirajućih bolesti, autizma. Kako znamo? Na temelju velikih, dobrih studija u trajanju od 10, 15 i 20 godina.

Može li se dobiti COVID-19 ako se cijepimo? (prof. Tešović)

Da, može se dobiti COVID-19, ali ne od cjepiva, nego od toga što će vas zaraziti netko u vašoj okolini. Morate imati na umu da se cijepimo u epidemijskoj situaciji, dakle, mi se ne cijepimo da bismo prevenirali dolazak epidemije u našu populaciju, ona je već tu i mi se cijepimo u epidemiji. Prema tome, svakodnevno smo izloženi mogućnosti aktiviranja infekcije uzrokovane tim virusom.

Gdje naći ažuriranu bazu / popis nuspojava? (prof. Likić)

U pravilu takve stvari se prate i agencije za lijekove objavljuju smjernice kako cijepiti i na što paziti, isto tako osvježavaju se sažetci svojstava cjepiva koji su dostupni na stranicama agencija za lijekove, je li to američka FDA ili europska EMA ili Halmed ili *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) u Ujedinjenom Kraljevstvu. Primjer iz Ujedinjenog Kraljeva, vrlo opsežan program cijepljenja protiv COVID-19 cijele populacije. Oni su unutar 24h kada su prijavljena dva slučaja generalizirane anafilakse na Pfizerovo cjepivo objavili uputu ne cijepiti ljude s anamnezom preosjetljivosti na parenteralne lijekove ili cjepiva. Prije četiri dana korigirali su tu uputu i sada glasi - ne cijepiti ljude koji imaju anamnezu preosjetljivosti na neki od sastojaka cjepiva za COVID-19. To bi recimo bilo dosta smisljeno, naročito u kontekstu što stvarno ima nekih sastojaka u cjepivima na koje su ljudi mogli imati reakcije, a kada su uzimali neki drugi lijek.

Smiju li cjepivo primiti imunokompromitirane osobe ili osobe koje su na bilo kakvoj imunosupresivnoj terapiji? (prof. Tešović)

Da, vrlo kratko, odgovor je - da. Dakle, samo je pitanje, kao i kod bilo kojeg drugog cjepiva koje ne sadrži živog uzročnika, koliko će oni razviti zaštitnu imunost. To je jedino pitanje. A na pitanje hoće li to kod njih povećati šansu za neku nuspojavu ili imati neki neželjeni učinak - odgovor je ne, neće imati. I mislim da je ovo prilika da uopće raspravljamo o tome s obzirom na to da postoji čak i unutar pripadnika zdravstvenih, medicinskih pa i znanstvenih krugova pobornika obeshrabrivanja cijepljenja kod imunokompromitiranih poglavito, onkoloških bolesnika. Dakle to su ljudi koje treba cijepiti i više nego što cijepimo druge zdrave ljude, prema tome ne postoji razlog da se i cjepivom protiv COVID-19 ne cijepe ti ljudi. Pogotovo stoga što imaju dvostruko veću šansu da njihov morbiditet bude teži i da nažalost završi smrtnim ishodom ili kritičnim oblikom bolesti u najmanju ruku.

Postoji li kakva kontraindikacija za cijepljenje? Postoji li način da se testiraju preosjetljivosti na cjepivo prije cijepljenja? Smiju li se cijepiti djeca i koja je zapravo dobna granica? (prof. Likić, prof. Trkulja)

Kontraindikacija za cijepljenje je preosjetljivost na neku od komponenti cjepiva. Primjer iz moje prakse: medicinska sestra, ima niz rizičnih faktora za COVID-19, ima KOPB, hipertenziju, dijabetes melitus tip 2 i dolazi s upitom može li se cijepiti Pfizerovim cjepivom, koje je tada bilo jedino dostupno, s obzirom da je razvila već 2x anafilaktički šok na tabletu Voltarena. Prvo bismo rekli da to nije reakcija na cjepivo i da se može cijepiti. Međutim nakon proučavanja koje supstance sadrži tableta Voltarena, pokazalo se da sadrži pomoćnu supstancu polietilen glikol, koji se kao pomoćna supstanca nalazi i u Pfizerovom i u Moderninom cjepivu. I to je kontraindikacija za cijepljenje jer ne znamo je li generalizirana po život opasna alergijska reakcija bila na PEG ili na diklofenak. Trebalo bi dodatno ispitati preosjetljivost na to cjepivo ili na PEG. Postoje standardni protokoli kožnog testiranja preosjetljivosti na cjepiva gdje se radi prick i intradermalni test i u biti su prilično prediktivni za detektirati preosjetljivost odnosno da iste nema i da pacijenta možete cijepiti. Takve stvari se rade za cjepiva, ovo je ultra novo pa još nitko to nije radio. (prof. Likić)

Htio sam samo dodati da je opseg kontraindikacija izrazito mali – preosjetljivost na neku od komponenti cjepiva. Preporuka je da se ne cijepi trudnice i djeca do 16-18 godina, no to je samo zato što trudnice i djeca nisu bili uključeni u pokus. (prof. Trkulja)

Zašto se ne krene u kolektivno ispitivanje titra protutijela da se utvrdi tko bi se zapravo trebao cijepiti? (prof. Kaić)

Zato što to zapravo ne bi imalo smisla. Pozitivan rezultat na komercijalnom ELISA testu ne govori ništa o imunosti na virus. Eventualno kada bi se radili testovi neutralizacije bi tako nešto imalo smisla, ali je to preskupo, komplicirano i predugo traje. Komercijalni ELISA test može biti pozitivan, a da je osoba i dalje osjetljiva na zarazu virusom. Drugi razlog je što su i u kliničkim ispitivanjima sudjelovale osobe koje su bile seropozitivne na ELISA testu i imale IgG na SARS-Cov-2 te je kod tih osoba bila jednaka učinkovitost i reaktogenost kao i kod onih koji su bili seronegativni.

Utječe li cjepivo na tkivo posteljice? (prof. Kaić)

Ne utječe. Ta se tvrdnja pojavila kao *fake news* da je spike protein virusa sličan proteinu sinticinu koji se nalazi na posteljici zbog čega bi protutijela na spike protein ciljala izravno sinticin i na taj način oštetila posteljicu. Međutim ta dva proteina uopće nisu dovoljno slična i nema križne reaktivnosti protutijela između ta dva proteina.

Zašto i kako ljudi izgube njuh i okus od COVID-19-a? Postoje li još neki utjecaji na živčani sustav? (doc. Sedmak)

Svi očekuju da je odgovor zbog oštećenja neurona. Ali zapravo problem leži u epitelu nosne sluznice gdje se, osim osjetnih stanica, nalaze i potporne stanice koje omogućavaju organizaciju epitela i njegov normalan rad. Receptor za koronavirus se nalazi na tim potpornim stanicama koje onda propadaju i dolazi do deorganizacije tog cijelog potpornog epitela i posljedično do gubitka njuha. Kada nestane tog podražaja stanice se oporave i zato većina pacijenata nakon preboljele bolesti oporavi njuh. No to još uvijek ne znači da virus ne napada same neurone. Postoje neka istraživanja, primarno na nociceptorima u perifernom živčanom sustavu, koja pokazuju da bi ih virus potencijalno mogao stimulirati ili čak u nekim slučajevima ulaziti u same neurone. Međutim, zasad to nije dovoljno istraženo i nema dokaza da bi SARS-Cov-2 napadao neurone i u njima ostajao kao neki drugi virusi.

Što ako se osoba cijepi cjepivom koje nije skladišteno na optimalnoj temperaturi? (prof. Kaić)

Kao i za sva druga cjepiva, cjepivo će biti neučinkovito. Reaktogenost bi se povećavala da se bočica načne, pa koristi danima i u međuvremenu kontaminira. Ako je nenačeta bočica cjepiva izložena previsokoj ili preniskoj temperaturi cjepivo samo postaje nedjelotvorno.

Smatrate li da bi EU, nakon smanjenja količine naručenog cjepiva od zapadnih farmaceutskih kompanija, trebala krenuti u bržu proceduru odobrenja ruskog i kineskog cjepiva? (prof. Trkulja)

Stvar je proizvođača hoće li poslati zahtjev Europskoj agenciji za lijekove. Mislim da nije za očekivati da će Europska agencija mijenjati standarde i da će pristati na proizvod bez detaljne provjere, a oni nemaju razlog da pristanu na takve uvjete. Vjerojatno ćemo do ljeta već imati i Johnson&Johnson cjepivo. Možda bi Rusi jedino iz nekog pitanja prestiža mogli aplicirati. Bitno je shvatiti da je proizvodnja cjepiva ipak posao, a ne samo humano djelovanje. Suradivali smo nekada sa indijskim tvrtkama koje su htjele odobrenje u Europi, ne zbog distribucije, nego zbog legitimacije na svojim glavnim tržištima u Africi i Južnoj Americi. S poslovne strane mislim da ni jedan Kineski ni Ruski proizvođač nema potrebu ulaziti na tržište EU.

Je li potrebna određena vremenska razlika između primanja cjepiva za COVID-19 i bilo kojeg drugog cjepiva? (prof. Tešović, prof. Kaić)

S praktičnog aspekta se razdvajaju cjepiva za 2 tjedna, međutim mogu se dati istovremeno, s bilo kojim razmakom. Nema nikakvog pravila da bi se definirao nekakav razmak između dva različita cjepiva, ovo je čisto praktični pristup primjene dvaju cjepiva. Dva inaktivirana cjepiva mogu se dati istovremeno i razmak između njih ne mora biti definiran (dva, tri, pet tjedana ili 7 dana).

Može li sedmomjesečna beba primiti 3. dozu cjepiva Di-Te-Per s obzirom na to da je bila pozitivna na koronavirus? (prof. Tešović)

Odluka o tome hoće li se dijete cijepiti ili ne je na onom tko cijepi, na cjepitelju, koji je prije nego što dijete cijepi obavezan dijete pregledati. Ako pregledom i anamnezom (kako se dijete ponašalo nekoliko prethodnih dana) utvrdi da je dijete zdravo, može se cijepiti. Činjenica da je dijete imalo detektiran uzročnik COVID-19 na oralnoj ili nosnoj sluznici ili objema, ne znači ništa. Dijete se u onom času u kojem se smatra zdravim, može cijepiti bilo kojim cjepivom pa i Di-Te-Per cjepivom, konkretno ovim 6-valjanim kombiniranim cjepivom koje je u našem imunizacijskom programu.

Koliko dugo traje imunost cjepiva, odnosno smatramo li neki titar protutijela referentnom vrijednosti? (prof. Trkulja)

Postoje različite procjene, no to je jedna od stvari koju ne znamo pouzdano. Znamo da je to najmanje 4,5,6 tjedana, ali koliko točno ne znamo. Saznat ćemo kroz neko vrijeme jer svi ključni pokusi traju i dalje. Pokusi traju najmanje dvije godine, a krajem ove godine ćemo imati prve suvislije informacije. U prosjeku ili prosječno je samo orijentir, biti će interesantno znati koje je najkraće vrijeme trajanja imunosti, to će biti ključno. Ispitanici će se pratiti serološki da se vidi kakva je dinamika, ali ključni dokazi će doći iz pobola, kada ti ljudi ponovno počnu pobolijevati.

Možemo li biti prijenosnici ako se cijepimo, zašto je potrebno i dalje nositi maske nakon cijepjenja? (prof. Kaić, prof. Trkulja)

U kliničkim ispitivanjima nisu kao *end point* gledali asimptomatsko vironoštvo na sluznici i ne zna se zapravo može li osoba koja je cijepljena, unatoč tome što je zaštićena, prenositi infekciju s jedne na treću osobu bez da sama oboli. To će se vjerojatno znati sljedećih mjeseci jer su Englezi već počeli to pratiti i čekamo rezultate njihovih istraživanja, ali do tada se iz predostrožnosti preporuča da cijepjene osobe nose masku. Naravno, postoji mogućnost da osoba bude cijepljena pa nije zaštićena i oboli. Maska će smanjit šansu da se zarazi ta cijepljena osoba i smanjiti šansu da zarazi u presimptomatskoj fazi nekog drugog. Ali i iz predostrožnosti jer ne znamo može li netko zaštićen bez maske prenositi infekciju s jedne na treću osobu. (prim. Kaić)

Teorijski bi bilo za očekivat da možemo biti prijenosnici iako smo cijepljeni, pitanje će biti koliko je to učestalo. U animalnim pokusima na subhumanim primatima nisu svi imali sterilne briseve. Kad su cijepljeni, a nakon nekog vremena izloženi znatnoj količini virusa, nekima su brisevi bili sterilni, a neki nisu bili bolesni, ali su imali žive viruse u brisu. Tako da znamo da postoji biološka mogućnost, ključno je pitanje koliko česta. (prof. Trkulja)

Zašto se smatra da je cjepivo imunogeničnije od preboljele bolesti?

(prof. Tešović, prof. Trkulja)

Za sada ne znamo koja je koncentracija protutijela zaštitna. Nemamo kvantitativni korelat zaštitnosti - ne možemo reći da je potrebno da imate 15 ili 50 "nečega" (govorim konkretno za COVID-19) kako bismo zaključili da je netko uspješno cijepljen i da sigurno neće oboljeti. Rane studije Moderna cjepiva pokazale su da, kada dobijete dvije doze cjepiva u razmaku propisanom za to cjepivo, a to je 4 tjedna i kada uspoređujete koncentraciju protutijela s rekonvalescentnim serumima ljudi koji su preboljeli COVID-19, koncentracija je tih protutijela nakon drugog tjedna značajno veća no u rekonvalescentnih seruma. Kada gledate i specifične T-limfocite, shvatit ćete da to cjepivo stimulira specifičnu imunost. Ovog časa još ne možemo reći koja je količina protutijela ili koji je broj specifičnih T-limfocita nužan da bi sigurno zaštitio od reinfekcije, simptomatske bolesti, kritične bolesti itd. No ono što je jako važno i što treba stalno isticati, to je da kada gledate rezultate prelicencijskih studija, vidjet ćete da nitko od cijepljenih, čak i ako se zarazio, nije umro. (prof. Tešović)

Teško je definirati nešto za što nemaš poznati zlatni standard ili jasan orijentir. U svim pokusima s cjepivima koja dolaze u Europu uvijek se uzimala referentna vrijednost - titar protutijela ljudi koji su oboljeli od srednje teškog oblika COVID-19, prošlo je dva tjedna i potom su bili negativni na PCR-u. Time se dobivaju njihovi pokazatelji stanične i humoralne imunosti da bi se moglo promatrati gdje se dođe nakon prve i druge doze cjepiva. To je orijentir. A koliko je to zaštitno - nemamo referentnu vrijednost, potonje je najbolje što imamo. (prof. Trkulja)

Zašto u medijima svi govore o protutijelima kao mjeri imunosti kada ona s vremenom nestaju, ali ostaje stanična imunost koja je trajna? (prof. Tešović)

Zato što je protutijela lakše detektirati i izmjeriti od stanične imunosti.

Zašto se ne uvažava pozitivan nalaz antitijela kao izuzeće od samoizolacije? (prof. Kaić)

Zato što određena razina protutijela ne znači da je osoba zaštićena i neće oboljeti. Budući da postoji mogućnost da će oboljeti bitno je da osoba ne hoda okolo i ne zaražava druge. Ne postoji serološki korelat zaštite.

Zašto nije dovoljno da se cijepe samo oni koji su rizična skupina? (prof. Kaić)

Kada bi se cijepili samo oni koji su rizična skupina još uvijek bi bilo dovoljno osjetljivih u stanovništvu za nesmetanu cirkulaciju virusa i svako malo bi prelazio na one koji jesu rizična skupina. Osobe koje spadaju u rizične skupine bi tada mogle oboljeti zato što se nisu cijepili zbog kontraindikacije ili odbijanja. Također je moguće da spadaju u 5-10% onih koji ne razviju zaštitu nakon cijepljenja ili izgube zaštitu razvijenu cijepljenjem.

#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar

Brijemo ^{na} odgovorno

Cijeni zdravlje.
Odgovornost je na tebi.
Virus je i vani.
Imaj masku preko nosa i usta.
Distanca je špranca.



Sjeti se, još su te u vrtiću naučili prati ruke!



2 m
Čuvaš sebe, čuvaš mene!



#distanca je špranca



#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar#učinipravustvar

Postoji percepcija da zbog relativno niske smrtnosti COVID-19 nije ozbiljna bolest i kao takva ne opravdava sve restrikcije s kojima smo danas ograničeni, u čemu onda leži ozbiljnost bolesti? (prof. Tešović, prof. Trkulja)

Prof. Tešović: Ja se *a priori* ne mogu složiti s time da COVID-19 nije teška bolest. To je iznimno teška bolest, čak i za one koji prežive. Ako pogledate da je *case fatality* 1,5 ili 1,7, to je prilično velika brojka. Tisuće mladih i zdravih ljudi će oboljeti od relativno blagog oblika bolesti, 40% djece i adolescenata, što smo i mi dokazali u svojoj studiji, imat će asimptomatsku infekciju, ali to je bolest od koje ne stradate samo od direktnog utjecaja virusa na organizam, odnosno na neki organski sustav ili neke organske sustave. Dakle, neće umrijeti svi samo od primarne teške COVID-19 upale pluća, nego postoji i čitav niz kliničkih manifestacija koje su posljedica patološkog imunološkog odgovora na infekciju SARS-CoV-2, što sad vidimo i u našoj pedijatrijskoj populaciji, jer tek sada počinjemo u većem broju primati, odnosno prepoznavati, liječiti djecu koja imaju multisitemni inflamatorni sindrom nakon što su preboljeli, mnogi od njih, asimptomatski oblik bolesti. Uopće ne znamo kakvi će biti dugotrajni učinci te bolesti, odnosno tog sindroma na njihovo zdravlje, s obzirom na činjenicu da je praktički sastavni dio tog sindroma miokarditis. COVID-19 je dovoljno teška bolest da zaslužuje sve ove mjere koje mi sada primjenjujemo, definitivno.

Prof. Trkulja: To je ozbiljna, multiorganska, multisistemska bolest koja će pogoditi koagulacijski sustav, srce, živčani sustav, respiraciju, svašta. Umjereno i srednje teška bolest COVID-19 u nekog tko ima karcinom dovodi do smrtnog ishoda. Čovjek bi bez toga preživio još 7-10 godina. S današnjim danom smo na otprilike nekih 5000 potvrđenih smrti koje su uzrokovane COVID-19. U Hrvatskoj živi otprilike 2 milijuna ljudi koji su stariji od 47 ili 50 godina. Većina umrlih su, osim sporadičnih slučajeva, unutar te skupine. To je 0,25. To je velika opća smrtnost, Ako smo imali oko 300 000 potvrđenih infekcija do sada, većina oboljelih su bili u dobi od 40-50 godina, a oko 100 000 starije osobe. Većina od 5000 umrlih otpada na 100 000 stanovnika starije dobne skupine s potvrđenom infekcijom. To je 5 % *case fatality* u roku 30-40 dana. To je jako puno.

Je li se ova pandemija mogla spriječiti, kao što se spriječilo širenje virusa SARS i MERS? (prof. Kaić)

MERS se nije spriječio, on i dalje cirkulira na Bliskom Istoku. SARS je zaustavljen. Očito se nije mogla spriječiti i mislim da tu ima više razloga. Između ostaloga i zato što se proširila u Kini, a vjerojatno i izvan nje, prije nego što je virus otkriven.

Čini mi se da postoji stigma vezana za ovo cjepivo od strane medicinske zajednice, kako vi to objašnjavate? (prof. Likić)

Ne bih rekao da postoji stigma. Neki kolege su oprezni jer se ipak radi o novoj tehnologiji i cjepivu i to je razumljivo. Recimo primjer naših medicinskih sestara koje su sve rekle da se neće cijepiti. Nakon što su vidjele da smo se svi mi liječnici išli cijepiti, pa čak i oni koji su bili oprezni, sada se sve žele cijepiti, ali sada imamo problem isporuke cjepiva. Ako se radi o stigmi onda je ona sada pozitivna. Rekao bih da se paradigma mijenja.

Zašto su ljudi skloni teorijama zavjere? (doc. Sedmak)

Najjednostavniji odgovor bio bi: „Zato što su ljudi“. U podlozi našeg mozga, kako je građen, je urođena sposobnost da prepoznamo nekakve uzorke u oblicima, u događajima i u svijetu i mozak voli tražiti nekakve pravilne uzroke i spajati nasumične činjenice u neke događaje. To je jedan od razloga zašto su teorije zavjere sve učestalije jer nam je sve više informacija dostupno. Vrlo često složene i kompleksne informacije se daju na vrlo jednostavan i nepotpun način kada ih ljudi onda povezuju bez nekog kritičnog prosuđivanja. Mozak to obilato potiče jer na taj način funkcionira.

Još jedna stvar zašto su teorije zavjere učestale jest to da je to zabavno. Mozak ne voli da mu je dosadno i puno je zgodnije reći da je COVID-19 nastao „zato što su se Bill Gates i Trilateralala sa svjetskim moćnicima udružili da bi kontrolirali svjetsku populaciju i čipirali nas“ nego da je epidemija slučajna događaj.

Situacija u kojoj se nalazimo s dostupnošću informacija na društvenim mrežama, novinama i televiziji još više pojačava našu urođenu sposobnost da prepoznamo oblike i uzorke tamo gdje ih stvarno i nema.

Zašto neki ljudi i dalje misle da korona ne postoji? (prof. Rojnić-Kuzman)

Mi primamo različite informacije, te ih pohranjujemo kao pamćenje, učimo ih. Ukoliko su informacije jače emocionalno obojane, sjećanje na njih je snažnije te time više utječu na naše stavove i ponašanje, a da to uglavnom ostaje na nesvjesnoj razini. Jednako tako učimo kako da se nosimo sa svakidašnjim stresom. To je možda najlakše objasniti kroz mehanizme obrane. Da bismo u životu mogli normalno funkcionirati, mi moramo učiti nositi se s negativnim stresom. Ako je distres dugotrajan, kakav je stres koji donosi situacija pandemije COVID-19 (zbog toga što je to nešto novo, opasno, potencijalno smrtonosna bolest i zbog toga što traje već dugo vremena), naši mehanizmi s kojima se nosimo sa svakidašnjim stresom postaju regresivniji. To znači da mi svi koristimo nezrelije mehanizme obrane nego inače kako bi smanjili tjeskobu koju donosi svakidašnjica - od toga da u potpunosti negiramo stvarnost, npr. da COVID-19 ne postoji, do toga da je to nekakva teorija zavjere, da racionaliziramo da nećemo oboljeti od COVID-19-a ili ako obolimo da će biti nekakva blaga infekcija. Stoga što je naša preplavljenost tjeskobom veća, to možemo biti skloniji negirati stvarnost. Također, skloni smo u okolini upiti informacije koje upravo takav naš doživljaj stvarnosti podupiru. U tom slučaju, primjerice, dok čitamo različite informacije o COVID-19, selektivno tražimo informacije koje će nam potvrditi da COVID-19 nije teška bolest, te da stoga cjepivo nije potrebno, a može biti i opasno. Tu također moramo uključiti utjecaj društvenih medija. Društveni mediji su sada prisutni stalno i 24 sata smo pod utjecajem nekih dostupnih informacija. Informacija je toliko, da ih najčešće pročitamo tek djelomično, možda samo senzacionalistički naslov i vrlo rijetko proučavamo materiju. Za razliku od prije gdje smo čitali novine jednom dnevno, sada smo 24 sata „bombardirani“ nekim sadržajem koji vrlo suptilno oblikuje naše razmišljanje, a da mi toga zapravo i nismo svjesni.

Preplavljenost „informacijama“ dovodi do toga da selektiramo one informacije koje imaju emocionalnu notu, npr. senzacionalističke naslove, dok neutralnije tekstove, kao što je većina medicinskih tekstova, zanemarujemo.

Stoga moramo biti svjesni toga da mnogo ljudi može zaključivati da COVID-19 nije opasan i da je stoga cijepljenje nepotrebno, a time i štetno. Pred nama je zahtjevniji rad na edukaciji da bi se promijenio takav stav.

Kako ljudima objasniti zašto je cijepljenje korisno, a da se ne osjete napadnuto ili da im se nešto nameće? (prof. Rojnić-Kuzman)

Rješenje bi bila edukacija, sustavna edukacija koja mijenja klimu u društvu. Međutim, uspješni edukativni programi su oni koji su dugotrajni (traju od 10 do 20 godina) i sustavno uključeni u zdravstvenu politiku zemlje. Specifični elementi učinkovite edukacije su edukativni sadržaji temeljeni na medicinskim znanstvenim činjenicama, povremene javne antistigma akcije, te uključivanje u edukaciju osoba koje su prošle kroz iskustvo bolesti i oporavka kako bi to iskustvo podijelili. Tada se zapravo „klima“ mijenja, na način da ljudi postaju svjesni da je cjepivo nešto „normalno“ i nešto što je potrebno i učinkovito kao način prevencije bolesti. U tom slučaju će ljudi biti skloniji promijeniti svoje ponašanje, odnosno cijepiti se.

Kako stvoriti rutinu za vrijeme COVID-19-a i kako održati mentalno zdravlje? (prof. Rojnić-Kuzman)

Postoji više razina stresa i populacije koja je izložena negativnom stresu u ovoj situaciji. Prvo je negativni stres koji pogađa razinu opće populacije koji ide iz toga da postoji prijetnja opasne bolesti, socijalna izolacija, velika promjena životnog stila, te financijske poteškoće. Druga razina populacije su ljudi koji obole od COVID-19-a pa uz navedeno kod njih postoji i stres suočavanja s tom bolešću, sami simptomi bolesti, dugotrajan proces oporavka, samo iskustvo liječenja u bolnici i iskustvo bliske smrti, ali i iskustvo samoizolacije ili smrti bliskih osoba od te bolesti. Zatim postoji populacija ljudi koji su kronični bolesnici koji trebaju primati zdravstvenu skrb i lijekove za te bolesti, a sada su zakinuti jer postoji preopterećenost zdravstvenog sustava zbog COVID-19 pacijenata. I postoji populacija zdravstvenih radnika koji rade s COVID-19 pacijentima. Oni se suočavaju s velikim brojem umrlih ljudi na liječenju, iscrpljeni su, prolaze kroz smjenski rad, organizacijske promjene, bore se s vlastitim strahom od zaraze jer vide koje su posljedice zaraze, boje se da zarazu ne prenesu kući itd. Dakle, postoji nekoliko razina populacija koje pogađa različita razina negativnog stresa. Za ovu opću razinu bilo bi korisno primijeniti iste mjere koje se inače primjenjuju u svrhu smanjivanja negativnih učinaka stresa, što uključuje pravilnu prehranu, dovoljno spavanja, dovoljno aktivnosti u kojima osoba uživa (čitanje, druženje, plesanje), socijalizacija (koja je sada moguća preko medija), vježbanje, te različite tehnike relaksacije - autogeni trening, *mindfulness*, vizualizacija itd.) Što se tiče smanjenja stresa kod ljudi koji imaju kronične bolesti, na nama liječnicima je zadatak da osiguramo

dostupnost zdravstvene skrbi. Za osobe koje imaju COVID-19 i za zdravstveno osoblje koje radi s njima potrebno je osigurati psihološku pomoć i potporu da se prevenira sindrom sagorijevanja prvenstveno kod medicinskog osoblja.

Što je s gripom ove godine? (prof. Tešović, prof. Trkulja, prof. Kaić)

Socijalno je distanciranje učinilo svoje i nema gripe, ali svi koji se bave ovim poslom - i epidemiolozi i mi infektolozi - to su i očekivali. Vidjeli smo što se događalo na južnoj hemisferi za vrijeme njihove zime i da su oni imali deseterostruko manji broj slučajeva nego u posljednjih pet godina, tako da nas izostanak gripe nimalo ne iznenađuje. Mislim da je pad kod nas još veći nego kod njih, praktički nemamo niti jedan slučaj. (prof. Tešović)

Osim socijalnog distanciranja ove je godine porasla potražnja za cjepivom protiv gripe. (prof. Trkulja)

U Hrvatskoj se cijepilo skoro 600000 ljudi i iako to nije dovoljno da spriječi sezonu gripe, mjere socijalnog distanciranja jesu pomogle. (prof. Kaić)