



COVID-19, pet mjeseci kasnije

COVID-19, five months later

Adriana Vince^{1,2}

¹ Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori

INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – dijagnoza, epidemiologija, prevencija, smrtnost; BETAKORONAVIRUS – genetika, patogenost; PROTUVIRUSNI LIJEKOVI – terapijska uporaba; SINDROM AKUTNOG RESPIRACIJSKOG DISTRESA – dijagnoza, virologija; ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM; S GLIKOPROTEIN KORONAVIRUSA; VIRUSNA CJEPIVA; PANDEMIJA

Descriptors

CORONAVIRUS INFECTIONS – diagnosis, epidemiology, mortality, prevention and control; BETACORONAVIRUS – genetics, pathogenicity; ANTIVIRAL AGENTS – therapeutic use; RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, ADULT – diagnosis, virology; PEPTIDYL – DIPEPTIDASE A; SPIKE GLYCOPROTEIN, CORONAVIRUS; VIRAL VACCINES; PANDEMICS

SAŽETAK. Novi koronavirus, službeno nazvan SARS-CoV-2, koji uzrokuje novu infektivnu bolest COVID-19 (Coronavirus infectious disease 2019), pokorio je od prosinca 2019. do svibnja 2020. cijeli svijet uzrokujući pandemiju u kojoj je do sredine svibnja 2020. oboljelo više od 4,7 milijuna ljudi, a umrlo 316.000.¹ Pandemija je nakon Kine snažno zahvatila Europu, a nakon toga Ameriku koja ima kontinuirani porast broja slučajeva od početka travnja s dnevnim prirastom od 25.000 novooboljelih tijekom svibnja, što čini Sjedinjene Američke Države najpogođenijom zemljom koja do sada bilježi 30% svih potvrđenih slučajeva COVID-a. Nezaposlenost u svijetu raste, a Međunarodni monetarni fond proglasio je ovu krizu najvećom od vremena depresije u tridesetim godinama 20. stoljeća. Ovakva situacija prisilila je brojne zemlje da zatvore granice i primijene različito stroge epidemiološke preventivne mjere. Većina zemalja primijenila je kroz nekoliko tjedana potpuno „zatvaranje“ uz zabranu kretanja, okupljanja, rad od kuće, zatvaranje vrtića, škola, fakulteta, javnih prostora, parkova, uslužnih djelatnosti, gradskog i međugradskog prometa. Međunarodni zračni promet je minimaliziran, milijuni ljudi ostali su bez posla, svjetska ekonomija je naglo usporena s nejasnom perspektivom oporavka. Ipak, mnogo je još nepoznanica o virusu za koji znanstvenici smatraju da se prvi put pojavio među ljudima u studenom 2019. godine. U preglednom članku istaknute su dosadašnje spoznaje o epidemiološkim, patogenetskim i kliničkim značajkama virusa i bolesti koju uzrokuje, s osvrtom na liječenje, cjepivo i perspektivu pandemije.

SUMMARY. A new coronavirus, officially named SARS-CoV-2, that causes a new infectious disease COVID-19, emerged at the end of 2019 and conquered the whole world by devastating pandemics that by the middle of May 2020 infected 4.5 million people and caused 350,000 deaths. After originating in China at the end of last December, the virus strongly hit Europe and afterwards the United States of America, which still records the daily growth of 25,000 new cases and makes the USA hardest hit country with 30% of all world cases. The unemployment rates are growing in many affected countries and the International Monetary Fund has declared this pandemic the worst crisis since the depression at the beginning of the 20th century. The pandemic has pushed numerous countries to intervene with strict epidemiologic preventive measures, introducing the infamous lockdown by closing traffic, schools, restaurants, any kind of public gatherings, urging people to stay at home and keep the social distance for weeks. International and national air traffic has been minimalized, millions of people have lost their jobs, the world economy is continuously shrinking with slight chances for rapid recovery. There are still many unknowns about the virus that scientists think first emerged in November 2019. This article reviews the current knowledge about epidemiologic, pathogenetic and clinical patterns of COVID-19, including perspective on therapy, vaccine and future pandemic development.

Nova bolest, nazvana od Svjetske zdravstvene organizacije COVID-19, krenula je iz grada Wuhana u kineskoj provinciji Hubei u prosincu 2019., kada su kineske zdravstvene vlasti prijavile veći broj oboljelih s akutnim respiratornim sindromom nepoznatog uzročnika.¹ Početkom siječnja 2020. kineski znanstvenici uspjeli su sekvencirati genom virusa i zaključili da se radi o novom soju koronavirusa do tada nezamijećenom u ljudi. Genom novog virusa 96-postotno je identičan otprije poznatom koronavirusu u šišmiša RaTG13, a 79,5% sličnosti ima s virusom SARS-a. Nakon filogenetske analize svrstan je u *subgenus Sarbecovirus* u rodu *Betacoronavirus*.² Genske sekvence virusa u izolatima prvih pet pacijenata bile su identič-

ne, što je dovelo do zaključka da virus nije stigao mu- tirati te da je recentno prešao sa životinja na ljude. Zbog genske sličnosti smatra se da je prirodni rezervoar novog virusa šišmiš, no još je nepoznat intermedijarni domaćin, vjerojatno jedna od divljih životinja koje se prodaju na kineskim „mokrim“ tržnicama. Početni slučajevi bili su epidemiološki vezani uz boravak na wuhanskoj „mokroj“ tržnici, no vrlo brzo se

✉ Adresa za dopisivanje:

Adriana Vince, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2355-6573>
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Medicinski fakultet
Sveučilišta u Zagrebu, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, e-pošta: avince@bfm.hr
Primljeno 19. svibnja 2020., prihvaćeno 20. svibnja 2020.

uvidjelo da je moguć i interhumani prijenos, a daljnji tijekom događaja je nažalost pokazao da se virus vrlo brzo širi s čovjeka na čovjeka te je reprodukcijski broj R_0 iznosio >2 , što je omogućilo brzi prirast novoizaraženih.³ Nove znanstvene i epidemiološke činjenice o virusu pristižu neprekidno, a kako je cijeli svijet povezan suvremenim komunikacijskim tehnologijama, znanstvenici i kliničari stalno su suočeni s novim činjenicama koje slažu u nezavršenu priču o novom virusu punom proturječnosti. Kao najvažnije metode u kontroli virusa pokazale su se nacionalne strategije testiranja i pridržavanje mjera „socijalnog distanciranja”.

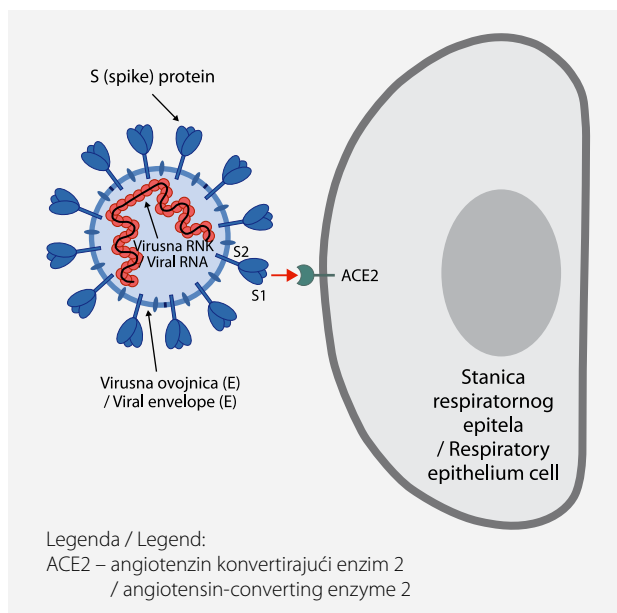
Etiologija

Koronavirusi su velika porodica RNK virusa, česta u sisavaca i ptica. Virusni genom čini velika jednolančana, pozitivna molekula RNK koja sadrži oko 30.000 nukleotidnih sekvenci. Kod prepisivanja RNK moguće su brojne pogreške koje dovode do mutacija u određenom soju virusa. Virus ima lipidnu ovojnicu iz koje izlaze proteinski izdanci (spike S) zbog kojih oblikom nalikuje na krunu. Posjeduje 4 glavna strukturna proteina: površinski šiljak protein (S), mali protein ovojnice (E), matriks protein (M) i nukleokapsidni (N) protein.

Koronavirusi mogu zaraziti različite životinjske vrste i uzrokuju respiratorne i gastrointestinalne infekcije goveda, svinja, peradi, mačaka, miševa i drugih. Humani koronavirusi uzrokuju najčešće sindrom obične prehlade. Do sada je poznato nekoliko primarno ljudskih koronavirusa: 229E (*alphacoronavirus*), HKU1 (*betacoronavirus*), NL63 (*alphacoronavirus*), OC43 (*betacoronavirus*).

MERS, SARS i COVID-19

Zahvaljujući brojnim mutacijama i rekombinacijama molekule RNK životinjski koronavirusi mogu steći sposobnost vezanja za ljudske stanične receptore, što onda rezultira epidemijama teških respiratornih infekcija u ljudi kao što su bili SARS (engl. *severe acute respiratory syndrome*) 2003. godine, kada je virus SARS-CoV prešao s cibetka mačaka (engl. *civet cat*) u Kini, i MERS (engl. *Middle East respiratory syndrome*) 2012. godine kada je virus MERS-CoV prešao s deva na čovjeka u Saudijskoj Arabiji. U objema epidemijama virus se nakon primarnog prijenosa sa životinja prenosio i s čovjeka na čovjeka, uglavnom u bliskom kontaktu unutar bolnica ili unutar obitelji. Tijekom epidemije SARS-a zabilježeno je ukupno 8.098 slučajeva u svijetu, a umrle su 774 oboljele osobe, dok je u populaciji starijih od 65 godina smrtnost iznosila 65%. Od 2004. godine u svijetu nije zabilježen više niti jedan slučaj, dakle virus je iščeznuo, no ne treba zanemariti činjenicu da je tada Kina ipak bila slabije prometno povezana s ostatkom svijeta.



SLIKA 1. SHEMATSKI PRIKAZ VEZIVANJA SARS-COV-2 VIRUSA NA ACE2 RECEPTOR NA MEMBRANI STANICE RESPIRATORNOG EPITELA

FIGURE 1. SCHEMATIC PRESENTATION OF SARS-CoV-2 BINDING TO ACE2 RECEPTOR ON THE CELL MEMBRANE OF RESPIRATORY EPITHELIUM

MERS se pojavio 2012. godine u Saudijskoj Arabiji i od tada se kontinuirano bilježe novi slučajevi bolesti u zemljama Bliskog Istoka. Najveći broj slučajeva izvan arapskih zemalja zabilježen je u Koreji 2015., a bio je vezan uz putovanje u Saudijsku Arabiju. Smrtnost od MERS-a iznosi oko 30% i povezana je uglavnom s kondicioniranim bolesnicima. Interhumani prijenos zabilježen je pri bliskim kućnim ili bolničkim kontaktima s oboljelim osobom. Kao rezervoar infekcije navode se deve, ali precizan put prijenosa na ljude još uvijek nije jasan. Ukupno su do sada zabilježena 2.492 slučaja MERS-a, uz 912 smrtnih ishoda. U usporedbi sa SARS-om i MERS-om COVID-19 ima manju smrtnost, ali veću sposobnost širenja među ljudima. Opća smrtnost od COVID-19 iznosi prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji 2–4%, no s obzirom na to da postoji velik broj neregistriranih slučajeva, stvarne stope smrtnosti su vjerojatno niže.

Početni reprodukcijski broj R_0 u Kini iznosio je 2,2, što znači da je jedna osoba zarazila minimalno dvije nove i SARS-Cov-2 se brzo proširio po Kini.

U građi SARS-CoV-2 virusa površinski protein S (engl. *spike*) ključan je za infekciju ljudskih stanica i sastoji se od S1 podjedinice koja se veže za receptor na ljudskim stanicama i S2 podjedinice koja omogućuje fuziju sa staničnom membranom i ulazak virusa u stanicu. Receptor za S protein kod SARS-CoV i SARS-CoV-2 je molekula ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim) koji se nalazi u brojnim stanicama

respiratornog trakta, probavnog trakta, koštanoj srži, bubrežima, jetri i endotelnim stanicama. Vežanjem na receptor nastaje kaskada zbivanja koja omogućuju fuziju virusne i stanične membrane.^{3,4} Taj membranski protein ima funkciju peptidaze i nakon vezanja sa S1 razgrađuje vezu S1/S2, pri čemu omogućuje fuziju membrana i ulazak virusa u stanicu (slika 1.). Cijeli replikativni ciklus virusa odvija se u citoplazmi stanice, gdje virus dovodi do smrti stanice, odnosno pokazuje citotoksičan učinak. Virus se može kultivirati na brojnim staničnim kulturama humanog i životinjskog podrijetla, od kojih su nehumane bubrežne stanične linije VeroE6 i FRhK4 najviše u upotrebi u istraživačkim BSL-3 laboratorijima.⁵

Postoji velika podudarnost u građi receptorske domene S (engl. *spike*) proteina između SARS virusa i novog koronavirusa, pa je stoga novi koronavirus 11. veljače 2020. Internacionalni komitet za taksonomiju virusa (ICTV) nazvao imenom SARS-CoV-2.¹

Epidemiologija

Virus se širi kapljičnom infekcijom, poglavito kapljicama sekreta koje zaraženi stvara kihanjem, kašljanjem, govorenjem, smijanjem, šmrcaњem, a moguće je i indirektan prijenos preko neopranih ruku koje su došle u kontakt s kapljicama sekreta. Također se ne može isključiti prijenos putem aerosola koji stvaraju zaražene osobe. Glavni zaključak velike epidemiološke analize Kineskog centra za kontrolu bolesti (CCDC) na 72.314 slučajeva COVID-19, od 30. prosinca do 11. veljače 2020., bio je da je virus izrazito zarazan i da se u 30 dana proširio po cijeloj Kini usprkos poduzetim strogim mjerama prevencije.⁶ Danas se zna da asimptomatske osobe mogu prenijeti virus, ali ipak se najveći broj novih infekcija dogodi zadnji dan inkubacije i prvi dan pojave simptoma, kada ljudi nisu još dovoljno „svjesni” svoje bolesti pa slobodno cirkuliraju bez mjera predostrožnosti, a istovremeno imaju velike koncentracije virusa u sekretima gornjih dišnih puteva.

Patogeneza

Virus prvo napada cilijarne stanice respiratornog epitela, uzrokujući upalu sluznice respiratornog epitela. Slijedi lokalna propagacija virusa koji se tada može već otkriti pomoću RT-PCR metode u nazofarinksu, a čovjek postaje zarazan već u ovoj fazi. U slijedećoj fazi virus se spušta u donje dijelove dišnog sustava, nastaje intenzivniji imunološki odgovor, a bolest postaje klinički manifestna. Koncentracije kemokina CXCL10 u toj fazi mogu biti prediktor daljnjeg tijeka.⁷ U 80% inficiranih bolest se zaustavlja u ovoj fazi. U oko 20% zaraženih dolazi do razvoja plućnih infiltrata. Virus zahvaća pluća i to pretežno alveolarne stanice tipa II, najčešće u subpleuralnim i perifernim dijelovima

pluća. U alveolarnim stanicama tipa II virus se brzo razmnožava i uništava ih te nastaje difuzno alveolarno oštećenje s ljuštenjem pneumocita koje pokazuje citopatski učinak, formiranje multinuklearnih sincicija i stvaranje hijalinih membrana uz obilne fibrinske naslage. Alveolarni upalni infiltrat sastoji se pretežno od limfocita i neutrofila. Takve patohistološke promjene ARDS-a vrlo su nalik onima kod SARS-a.^{8,9} Neka istraživanja su pokazala da slab interferonski odgovor u prvoj fazi infekcije praćen pojačanom proupalnom sekrecijom kemokina IL-6, IL-7, gama-interferon, TNF-alfa iz alveolarnih makrofaga, dendritičkih stanica i pneumocita dovodi do razvoja ARDS-a i multiorganskog zatajenja.^{10,11,12} U jetri i srcu mogu se također naći infiltrati mononuklearnih stanica.

Stoga se u liječenju bolesnika s pneumonijom nameće princip što ranije primjene učinkovitog antivirusnog lijeka u prvim danima bolesti, dok je u kasnijem tijeku logična primjena imunomodulatornih lijekova.

Klinička slika

Prve važne podatke o kliničkom tijeku objavili su kineski autori u nekoliko opservacijskih retrospektivnih studija o tijeku i ishodu bolesti.

Inkubacija COVID-19 traje od 2 do 14 dana, prosječno 5 dana. COVID-19 pokazuje širok spektar kliničkog tijeka, od asimptomatskih oblika do teških pneumonija, ARDS-a i septičkog šoka.^{13,14}

Najčešći simptomi infekcije su povišena temperatura, zimica, grlobolja, šmrcaњe, mialgije, suhi kašalj, kratkoća daha, gubitak okusa i mirisa. Povraćanje i proljev javlja se u 5–10% oboljelih. Teži oblik s pneumonijom razvija se u 10–15% oboljelih, dok 5% bolesnika budu kritično bolesni i zahtijevaju liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja.

Prema težini bolesti i prisutnosti rizika za razvoj teškog oblika COVID-19 bolesnici se mogu razvrstati u 4 kategorije prema preporukama Nacionalnog instituta za infektivne bolesti „L. Spallanzani” u Rimu¹⁵, uzimajući u obzir MEWS bodovnu skalu (engl. *Modified Early Warning Score*¹⁶):

1. blaga ili asimptomatska bolest COVID-19;
2. srednje teška stabilna bolest COVID-19 (MEWS <3);
3. teška nestabilna, ali nekritična bolest COVID-19 (MEWS 3-4);
4. teška kritična bolest COVID-19 (MEWS ≥5).

Opća smrtnost u Kini na 44.672 potvrđena slučaja u najvećoj objavljenj seriji COVID-19 bolesnika iznosila je 2,3%. Smrtnost među inače zdravim osobama iznosila je 0,9%, u starijih od 70 godina iznosi 8%, a u starijih od 80 godina 15%. Smrtnost među muškarcima iznosila je 2,5%, a među ženama 1,7%. Čimbenike rizika za teški COVID-19 uz dob višu od 60 godina

predstavljaju kronična plućna bolest, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti, maligne bolesti, imunodeficijencije i pretilost.¹⁴ Tako je smrtnost u bolesnika s kardiovaskularnim komorbiditetima iznosila 10,5%. Medijan dobi zaraženih u Kini je bio 56 godina, no objavljeni su i sporadični slučajevi u djece. Djeca imaju blažu bolest i manji rizik za tešku kliničku sliku u odnosu na odrasle i čine manje od 2% oboljelih; obično se zaraze od odraslih osoba.

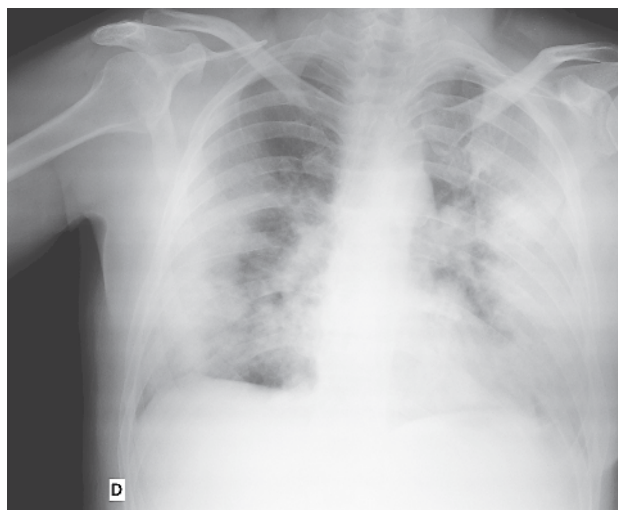
U objavljenim talijanskim opservacijskim studijama¹⁷ prosječna dob oboljelih bila je 63 godine, a najčešći komorbiditet bila je debljina. Smrtnost je bila najveća u osoba starijih od 80 godina i iznosila je 52,5%, u dobnoj skupini od 70 do 79 godina smrtnost je iznosila 35,5%, dok je u mlađih od 50 godina smrtnost bila 0,5%. Početni reprodukcijski broj R0 u Italiji bio je visok i iznosio je oko 3,6. Američka opservacijska studija na 5.700 oboljelih u New Yorku pokazala je da su glavni komorbiditeti bili hipertenzija u 56,6% oboljelih i pretilost u 42% hospitaliziranih, medijan dobi bio je 65 godina, 14% bolesnika zahtijevalo je intenzivno liječenje, a 12% mehaničku ventilaciju, od kojih je 24% umrlo.^{18,19} Također je uočeno da tijekom bolesti COVID-19 postoji povećani rizik za nastanak arterijske i venske tromboze zbog upalne aktivacije koagulacije, hipoksije, imobilizacije te se opisuju slučajevi plućne embolije, duboke venske tromboze, cerebrovaskularnih incidenata i infarkta miokarda u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-a, pogotovo među bolesnicima u jedinicama za intenzivno liječenje.²⁰ Stoga se preporučuje antikoagulantna profilaksa standardnim dozama niskomolekularnog heparina u svih hospitaliziranih bolesnika.²¹

Laboratorijski nalazi

Većina oboljelih ima umjereno povišene vrijednosti CRP-a i normalne ili nešto snižene brojeve leukocita i trombocita te blago povišenje aminotransferaza i LDH. Prediktori težeg kliničkog tijeka i razvoja ARDS-a bili su neutrofilija, limfocitopenija, porast vrijednosti AST-a, ureje, CK-MB, kardijalnog troponina, LDH, CRP, feritin, fibrinogen, d-dimeri i IL-6. Povišene vrijednosti prokalcitonina obično su bile prediktor bakterijske superinfekcije.²²

Radiološka dijagnostika

Kao prva dijagnostička pretraga koristi se digitalna radiografija, gdje se mogu vidjeti različiti tipovi infiltrata, najčešće obostrano (slika 2.). Ovisno o kliničkoj i radiološkoj slici kliničar postavlja indicaciju za MSCT dijagnostiku.²³ Na MSCT-u toraksa najčešće je vidljivo nekoliko prepoznatljivih uzoraka: uzorak „zrnatog stakla” (engl. *ground glass*), konsolidati, retikularni uzorak, uzorak „ludog popločenja” (engl. *crazy paving*) i pleuralni izljevi (slika 3.).



SLIKA 2. ANTERO-POSTERIORNA (AP) SNIMKA PRSNIH ORGANA U 47-GODIŠNJEG BOLESNIKA, UČINJENA PETOG DANA OD POJAVE SIMPTOMA (FEBRILITET DO 38,3°C, SUHI KAŠALJ I MALAKSALOST). VIDLJIVI SU OPSEŽNI, BILATERALNI, PERIFERNI KONFLUIRAJUĆI INFILTRATI.

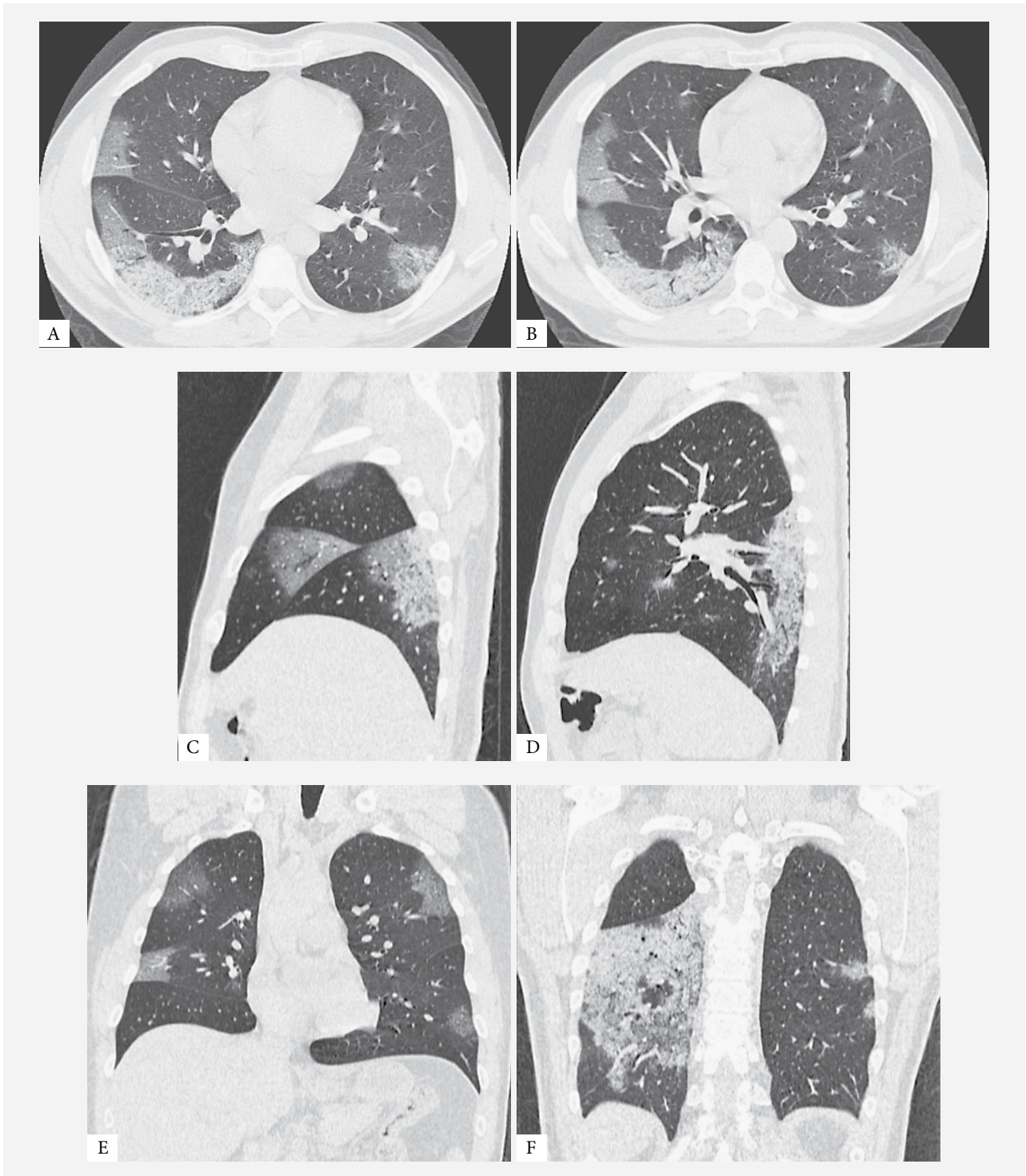
FIGURE 2. ANTERO-POSTERIOR (AP) CHEST X-RAYS PERFORMED IN A 47-YEAR OLD MALE PATIENT, ON THE FIFTH DAY OF THE ONSET OF SYMPTOMS (FEVER UP TO 38.3 °C, DRY COUGH AND MALAISE). EXTENSIVE, BILATERAL, PERIPHERAL CONFLUENT INFILTRATES ARE SHOWN.

Etiološka dijagnostika

Direktni dokaz virusa. Akutna infekcija dokazuje se molekularnom detekcijom specifične virusne RNK pomoću RT-PCR testa u obriscima nazofarinksa, ždrijela, sputuma, aspirata traheje, bronhoalveolarnim lavatima. Na tržištu postoji već nekoliko desetaka komercijalnih testova koji omogućuju pouzdanu detekciju pojedinih virusnih gena. Molekularni testovi koriste početnice za dvije različite genske regije virusa: nukleokapsidu (N), ovojnicu (E), S protein (engl. *spike*), RdRp (Rna ovisna reverzna polimeraza), ili ORF1. Najveću osjetljivost imaju RT-PCR u uzorcima bronhoalveolarnog lavata (93%), dok je specifičnost testova visoka i ne pokazuje unakrsnu reaktivnost s ostalim koronavirusima, niti drugim respiratornim virusima. Virusna RNK može se dokazati u obrisku nazofarinksa dan prije početka simptoma, a ostaje detektabilna od 7 do 20 dana od početka simptoma, a opisani su slučajevi detektabilne RNK i preko 6 tjedana, no nema dokaza da se ovdje radi o viabilnom virusu. RNK virusa može se dokazati i u stolici 50% oboljelih, čak i dulje nego u nazofarinksu, no nema dokaza za prijenos infekcije feko-oralnim putem, kao ni putem krvi ili mokraće.^{24,25}

Serološki testovi

Još nema pouzdanih podataka kada se razvijaju prva protutijela na virus, koliko dugo perzistiraju, koliku zaštitu pružaju, niti koliko dugo zaštita perzistira. Raz-



SLIKA 3. ISTI BOLESNIK, SEDMOG DANA OD POJAVE SIMPTOMA. VIŠESLOJNA KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA (ENGL. *MULTISLICE COMPUTER TOMOGRAPHY – MSCT*) PRSNIH ORGANA. SLIKA 3. A I B – AKSIJALNI PRESJECI; C I D – SAGITALNE REKONSTRUKCIJE TE E I F – KORONARNE REKONSTRUKCIJE. DIFUZNO, OBOSTRANO, VIŠE PERIFERNO, VIDLJIVE SU MULTIFOKALNE LEZIJE PARENHIMA. LEZIJE SU KOMBINACIJA UZORKA „ZRNOTOG STAKLA” (ENGL. *GROUND GLASS OPACITIES*); „LUDOG POPLOČENJA” (ENGL. *CRAZY PAVING*) I KONSOLIDACIJA.

FIGURE 3. THORACIC MULTISLICE COMPUTER TOMOGRAPHY (MSCT) PERFORMED IN THE SAME PATIENT, ON THE SEVENTH DAY AFTER THE ONSET OF SYMPTOMS. FIGURE 3. A AND B SHOW AXIAL PLANES; C AND D SAGITTAL RECONSTRUCTIONS, AND E AND F CORONAL RECONSTRUCTIONS. IMAGES REVEALED DIFFUSE, BILATERAL, MORE PERIPHERAL MULTIFOCAL PARENCHYMAL LESIONS. LESIONS ARE A COMBINATION OF GROUND GLASS OPACITIES, CRAZY PAVING PATTERN AND CONSOLIDATION OF PARENCHYMA.

vijaju se različiti ELISA testovi za dokaz IgM i IgG protutijela usmjerenih na nukleokapsidne ili receptor-vezujuće proteine te se njihova realna upotrebljivost još procjenjuje u različitim serološkim ispitivanjima. Serološko testiranje ne upotrebljava se za dokazivanje akutne infekcije, eventualno u osoba koje su imale simptome COVID-19, a bile su negativne u testu PCR.²⁶ Prema većini studija protutijela se javljaju u drugom i trećem tjednu od početka simptoma, a IgM nestaje između petog i sedmog tjedna. Ne zna se štite li protutijela od reinfekcije. Jedna kineska studija pokazala je da svega 30% oboljelih razvije neutralizirajuća protutijela.²⁷ Usporedba s do sada poznatim humanim koronavirusima koji uzrokuju običnu prehladu ukazuje da je imunost nakon prehlade slaba pa se u istoj godini osoba može ponovo razboljeti. Ipak, pretpostavlja se da će osobe koje su preboljele teži oblik bolesti imati vjerojatno jači imunološki odgovor uz stvaranje dugotrajnije zaštite. Studije seroprevalencije u različitim populacijama mogu pomoći spoznati koliko je ljudi imalo asimptomatsku infekciju te kolika je razina kolektivne imunosti u pojedinim skupinama ljudi. Za sada te studije pokazuju da je svega 2–5% populacije bilo u kontaktu s virusom.

Liječenje

Učinkovit antivirusni lijek protiv virusa SARS-CoV-2 još ne postoji. Ipak u liječenju su se upotrebljavali različiti odranije poznati lijekovi s drugim terapijskim indikacijama za koje su postojale laboratorijske i kliničke naznake da bi mogli imati antivirusni i imunomodulatorni učinak. Prvi podatci o upotrebi tih lijekova došli su iz Kine, gdje su ih liječnici primjenjivali prema smjernicama Kineske nacionalne zdravstvene komisije (NHC), pouzdajući se u pojedine „in vitro” studije te manje studije lijekova za SARS i MERS.^{28,29,30} Zajednički istraživački tim *Shanghai Institute of Materia Medica i Shanghai Tech University* 25. siječnja 2020. objavio je imena 30 supstanci s potencijalnim antivirusnim učinkom u COVID-19: indinavir, saquinavir, lopinavir, carfilzomib, ritonavir, remdesivir, atazanavir, darunavir, tipranavir, fosamprenavir, enzaplatovir, presatovir, abacavir, bortezo-mib, elvitegravir, maribavir, raltegravir, montelukast, deoksirhapontin, polidatin, chalcone, disulfiram, karmofur, shikonin, ebselen, tideglusib, PX-12, TDZD-8, ciklosporin A i cinanserin.²⁸ Kineski liječnici liječili su svoje pacijente nekima od ovih lijekova, rezultate liječenja su prikazali u opservacijskim studijama (lopinavir, klorokin, hidroksiklorokin) te su pokrenuli i nekoliko kontroliranih randomiziranih studija.^{31,32,33}

No, do danas, iako su brojne kliničke studije u tijeku, nema nedvojbenih dokaza o učinkovitosti lopinavira, klorokina i hidroksiklorokina^{34,35}, kao ni lijekova s protuupalnim učinkom poput glukokortikoida i to-

cilizumaba – antagonista IL-6^{36,37}. Većina tih lijekova registrirana je u Europi i Americi za neku drugu indikaciju (HIV, malarija, reumatoidni artritis), poznate su njihove nuspojave, no u slučaju primjene u COVID-19 bolesnika potreban je dodatan oprez i bilježenje nuspojava.^{38,39} Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje njihovu primjenu samo u okviru međunarodnih ili lokalnih studija te je pokrenula međunarodno „Solidarity” istraživanje u kojem se prijavljuju nacionalne randomizirane studije u hospitaliziranih bolesnika koji po nacionalnim smjernicama dobivaju klorokin, hidroksiklorokin, lopinavir i ritonavir ili lopinavir/ritonavir plus interferon beta ili remdesivir.^{40,41}

Ako se kliničari ipak odluče za upotrebu ovih lijekova izvan studija, treba poštovati načela nadziranja primjene neregistriranih lijekova u hitnim situacijama, engl. *Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework* (MEURI). Bolesnici ili njihovi skrbnici prije početka primjene lijekova usmjerenih na SARS-CoV-2 trebaju potpisati informirani pristanak.^{39,40}

Remdesvir je jedini antivirusni lijek koji je u randomiziranoj kontroliranoj studiji na hospitaliziranim bolesnicima pokazao određene kliničke koristi. Prvobitne interne analize američke studije *Adaptive COVID-19 Treatment Trial*, sponzorirane od Nacionalnog Instituta za alergije i infektivne bolesti (NIAID), pokazale su da su bolesnici koji su primali remdesvir imali brže ozdravljenje i tendenciju niže smrtnosti od bolesnika koji su dobivali placebo. Stoga je već 1. svibnja 2020. Agencija za hranu i lijekove SAD-a dala odobrenje za hitnu primjenu remdesvira⁴¹, a u tijeku je i evaluacija od strane Europske medicinske agencije. Rezultati kineske multicentrične, randomizirane, dvostruko slijepe studije s remdesvirom u bolesnika s teškom pneumonijom nisu dokazali učinkovitost remdesvira.⁴³

Također su nedavno u časopisu *Lancet* objavljeni rezultati faze 2 otvorene randomizirane studije autora iz Hong Konga koja uspoređuje učinkovitost interferona beta-1b, ribavirina i lopinavira/ritonavira u usporedbi s lopinavir/ritonavir kombinacijom u bolesnika hospitaliziranih u Hong Kongu. Skupina bolesnika koja je liječena kombinacijom triju lijekova imala je značajno kraću prisutnost virusa u uzorcima nazofarinksa, orofarinksa i stolice, kraće trajanje simptoma i hospitalizacije i niže vrijednosti IL-6 u usporedbi s lopinavir/ritonavir skupinom.⁴⁴

Ispituju se i različiti novi oblici antivirusnih lijekova poput inhibitora proteaza, siRNA (engl. *small interfering RNA*) molekula, monoklonskih protutijela na S protein, različiti inhibitori metabolizma virusa poput 2-deoksi-D-glukoze i slično, no većina je još u ranim razvojnim fazama. Mnogo znanstvenika traga za različitim modelima inhibicije virusne replikacije u stanicama.

Sjedinjene Američke Države i EU odobrile su velika financijska sredstva za ubravanje znanstvenih istraživanja za pronalazak lijekova i cjepiva.

Razvoj cjepiva

Brojne svjetske biotehnološke kompanije započele su još u siječnju s dizajniranjem modela za cjepivo, budući da su kineski znanstvenici u siječnju objavili kompletan genom virusa koji je dostupan u GenBank bazi. Trenutno je 118 cjepiva u razvoju, a pritom se koriste različiti biotehnološki modeli: inaktivirani virusi, živi atenuirani virus, rekombinantni proteini, DNA cjepiva, mRNA cjepiva, cjepiva s virusnim vektorima i model malih virusnih čestica.⁴⁵ Istraživanja cjepiva moraju proći nekoliko obveznih faza; najprije se provode studije na životinjama pa na zdravim dobrovoljcima i tek tada na zdravim ispitanicima. Bitno je da cjepivo bude učinkovito, da nema nuspojava i da stvori odgovarajući titar zaštitnih protutijela. Za sada je najveći napredak pokazalo cjepivo istraživačke grupe s oksfordskog sveučilišta s modelom cjepiva koji kombinira adenovirusni vektor i SARS-CoV-2 S protein. Cjepivo je polučilo povoljan odgovor na *rhesus* majmunima i nastavlja se ispitivanje na zdravim dobrovoljcima.⁴⁶ Studija američkog instituta za alergije i infektivne bolesti (NIAID) s eksperimentalnim cjepivom mRNA-1273 koje kodira prefuzijsku stabilnu formu S proteina također je već u fazi primjene na zdravim dobrovoljcima.⁴⁷ Uz istraživanje pojedinog cjepiva mora postojati povezanost s biotehnološkom produkcijom kako bi „potencijalno učinkovito” cjepivo moglo biti brzo proizvedeno u dovoljnim količinama čim se odobri njegova primjena. Optimistična su predviđanja da bismo unutar 12 mjeseci mogli imati dostupno cjepivo.

Perspektiva

Broj slučajeva bolesti COVID-19 u svijetu još uvijek je u porastu, glavna žarišta transmisije su trenutno Sjedinjene Američke Države i Rusija. Očito je da se virus brzo širi u mnogoljudnim zemljama koje nisu na vrijeme uvele mjere socijalnog distanciranja, testiranja i izolacije zaraženih osoba i njihovih kontakata. Na primjeru Kine vidimo da je potpuna blokada gradova i ljudi relativno brzo dovela do stišavanja epidemije.

Europa je platila ceh dobre prometne povezanosti s jugoistočnom Azijom pa se virus prvo proširio u sjevernoj Italiji, kojoj je opet trebalo previše vremena da ozbiljno implementira mjere socijalnog distanciranja i izolacije. Manje zemlje poput Hrvatske s razvijenim javnozdravstvenim sustavom i dobrom kliničkom infektološkim službom uspjele su energičnim epidemiološkim mjerama brže zaustaviti širenje virusa.⁴⁸ Broj novih slučajeva u Europi sveukupno pada, ali krivulja pada je spora i sinusoidalna zbog povremene pojave novih žarišta.

Ostaju nam dva neodgovorena pitanja: prvo, hoće li virus kada iscrpi sve potencijalne žrtve u prvom krugu nestati, što naravno ovisi o nastavku pridržavanja epidemioloških mjera od kojih je najvažnije socijalno distanciranje i pranje ruku? Drugo: kakvu će imunost imati osobe koje su preboljele COVID-19? Virus brzo mutira kao i većina RNK virusa, ali još ne znamo biološki učinak tih mutacija. Do sada je poznato stotinjak različitih mutacija, tako se npr. mutacija na poziciji 14408 gena za RdRp (Rna polimeraza) uočena u europskim varijantama virusa povezuje s povećanom razinom mutacija u SARS-CoV-2, no potrebno je daljnje praćenje potencijalnog funkcionalnog učinka tog otkrića.⁴⁹ Najvažnije bi bile mutacije koje dovode do promjena u strukturi S proteina, čime se može promijeniti afinitet za receptore, ali i smanjiti imunogenost potencijalnih cjepiva.

Filogenetske analize razlikuju tri varijante virusa koje cirkuliraju: originalnu varijantu A koja je prešla od šišmiša, varijantu B koja je najčešća u jugoistočnoj Aziji i varijantu C koja je najčešća u Europi i Americi. Uglavnom, mutacije još nisu proizvele novi soj virusa, pa smatramo da i dalje cirkulira samo jedan soj. Brzina stvaranja novih mutacija u SARS-CoV-2 sporija je nego u virusa gripe. Tiho se nadamo da će te mutacije oslabiti infektivnost i virulentnost virusa te da će on nestati u prirodi, ako ne bude mogao naći novoga raspoloživog domaćina.

Postoje optimistični i pesimistični pogledi na budućnost: nestanak ili brzi povratak virusa.

Glavnu opasnost od novog vala infekcije predstavljat će unos virusa iz zemalja gdje lokalna transmisija nije prestala. Intenzitet novog vala ovisit će o tome koliko su zdravstveni sustav i pučanstvo naučili iz dosadašnjeg iskustva, a virus nam je ipak dao vremena da mnogo naučimo o njegovom ponašanju. A sve spoznaje koje smo stekli ukazuju na to da do daljnjeg moramo provoditi strategiju kontinuiranog testiranja suspektih slučajeva kao i mjere socijalnog distanciranja, respiratorne higijene i pranja ruku.

Sukob interesa: ne postoji.

Zahvale:

Zahvaljujem dr. sc. Klaudiji Višković, dr. med., pročelnici Zavoda za radiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” na ustupanju radioloških i MSCT snimki te popratnim komentarima.

LITERATURA

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 119. Geneva: WHO; 2020. Dostupno na: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200518-covid-19-sitrep-119.pdf?sfvrsn=4bd9de25_4. Pristupljeno: 18. 5. 2020.

2. Lu R, Zhao X, Li J *i sur.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565–74.
3. Walls AC, Park YJ, Tortorici A, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281–92.
4. Prabakaran P, Xiao X, Dimitrov DS. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:235–41.
5. Chu H, Chan JF-W, Yuen TT-T *i sur.* Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV and implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe* 2020; Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5). Pristupljeno: 18. 5. 2020.
6. *China CDC Weekly.* The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *CCDC Weekly* 2020;2:113–22.
7. Mason JR. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020;55(4). pii: 2000607. PubMed PMID: 32269085.
8. Xu Z, S Lei, Wang Y *i sur.* Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Case Report. Lancet Resp Med* 2020;8:420–2.
9. Tian S, Xiong, Y, Liu H *i sur.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* Epub 2020 Apr 14. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41379-020-0536-x>. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
10. Thiel V, Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008;19: 121–32.
11. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe* 2016;19:139–41.
12. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The Cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* Epub 2020 May 11. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610120300927>. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42.
14. Wu C, Chen X, Cai Y *i sur.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* Epub 2020 Mar 13. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
15. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli TA *i sur.* National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep* 2020;12(1):8543.
16. Subbe CP. Modified Early Warning Score (MEWS) for Clinical Deterioration. San Francisco: MDcalc; 2020. Dostupno na: <https://www.mdcalc.com/modified-early-warning-score-mews-clinical-deterioration>. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
17. Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I *i sur.* The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia.* 2020;75:724–32.
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M *i sur.* Clinical Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among Patients With COVID-19/ Hospitalized in the NYC Area. *JAMA.* Epub 2020 April 22. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
19. CDC. Covid-19. Cases in the US. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
20. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM *i sur.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [Epub, 2020 Apr 10]. *Thromb Res* 2020;S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
21. CDC. Managing Coagulopathy in Patients with Covid-19. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/> Pristupljeno 18. 5. 2020.
22. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* Epub 2020 April 10. Dostupno na: https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-of-print/article-10.1515-cclm-2020-0369/article-10.1515-cclm-2020-0369.xml?tab_body=pdf-74962. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
23. Li K, Fang Y, Li W *i sur.* CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European Radiology* 2020. Doi.org./10.1007/500330-020-06817-6.
24. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* Epub 2020 May 6. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837?resultClick=1>. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
25. Nalla AK, Casto AM, Huang MW *i sur.* Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer/probe sets and one assay kit. *J Clin Microbiol.* Epub 2020 April 8. Dostupno na: <https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/06/JCM.00557-20>. Pristupljeno 17. 5. 2020.
26. Wolfe IR, Corman VM, Guggemos W *i sur.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* Epub 2020 April 1. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>. Pristupljeno 18. 5. 2020.
27. Xiang F, Wang X, He X *i sur.* Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* Epub 2020 April 19. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188146/pdf/ciaa461.pdf>. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
28. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58–60.
29. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:e343.
30. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR *i sur.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS- CoV. *Nat Commun* 2020; 11:222.
31. Sun F, Kou H, Wang S *i sur.* Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet.* Epub 2020 May 17. Dostupno na: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3551323. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
32. Cao B, Wang Y, Wen D *i sur.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787–99.

33. *Chen Z, Hu J, Zhang Z i sur.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. New York: medRxiv; 2020. Dostupno na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
34. *Gautret P, Lagier JC, Parola P i sur.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. Epub 2020 March 20. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
35. *Molina JM, Delauger C, Goff J i sur.* No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect* 2020;50(4):384.
36. *ClinicalTrials.gov.* A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
37. *WHO.* Informal consultation on potential role of IL6/IL1 antagonists in the clinical management of COVID 19 infection. Geneva: WHO; 2020. Dostupno na: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Expert_group_IL6_IL1_call_25_mar2020.pdf?ua=1. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
38. *IDSA.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Arlington: IDSA; 2020. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
39. *Begovac J, Dušek D, Krajinović M i sur.* Kliničko zbrinjavanje bolesnika s COVID-19. Zagreb: HDIB HLZ-a, 2020. Dostupno na: <https://hdib.hr/wp-content/uploads/2020/04/Klini%C4%8Dko-zbrinjavanje-pacijenata-s-COVID-19.pdf>.
40. *WHO.* Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected – Interim guidance. Geneva: WHO; 2020. Dostupno na: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Pristupljeno: 18. 5. 2020.
41. *WHO.* WHO Regional Office for Europe advice on the use of experimental medicines for the treatment of COVID-19 patients. Geneva: WHO; 2020. Dostupno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/439576/experimental-medicines-COVID-19.pdf?ua=1. Pristupljeno: 17. 5. 2020.
42. *FDA News release: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment.* Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
43. *Wang Y, Zhang D, Du G i sur.* Remdesvir in Adults with Severe Covid-19: a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395:1569–78.
44. *Hung IF-N, Lung KC, Tso EYK i sur.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 8. pii: S0140-6736(20)31042-4. PubMed PMID: 32401715.
45. *WHO: List of candidate vaccines developed against SARS-CoV.* Dostupno na: <https://www.who.int/who-documents-detail/overview-of-the-types-classes-of-candidate-vaccines-against-sars-cov/>. Pristupljeno 18. 5. 2020.
46. *Oxford Vaccine Centre: Covid-19 Vaccine Trial-* Dostupno na: <https://www.covid19vaccintrial.co.uk/home/>. Pristupljeno: 18. 5. 2020.
47. *ClinicalTrials.gov.* Safety and immunogenicity Study of f 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461?cond=covid-19&cntry=US&draw=2#_blank/ Pristupljeno: 18. 5. 2020.
48. *HZJZ: Koronavirusi – najnoviji podaci.* Zagreb: HZJZ; 2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podaci/>. Pristupljeno 18. 5. 2020.
49. *Pachetti M, Marini B, Benedetti F i sur.* Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J Transl Med*. 2020;18:179. doi: 10.1186/s12967-020-02344-6.



SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/lijecnicki-vjesnik/smjernice-za-higijenu-ruku-u-zdravstvenim-ustanovama/>