

Niepożądane odczyny poszczepienne – rozpoznawanie i zgłaszanie w aspekcie szczepień przeciw COVID-19

Adverse effects following immunisation diagnosis and reporting in terms of vaccination against COVID-19

Beata Zastawna¹, Roman Załuska^{1,2}, Joanna Olszewska², Marcin Grabowski³

¹ Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Oddział Kardiologiczny, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny im. dr. Józefa Psarskiego w Ostrołęce

³ I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Masowe szczepienia przeciw COVID-19 zwiększają liczbę pacjentów z objawami, które trzeba traktować jako niepożądane odczyny poszczepienne. Każdy lekarz ma obowiązek zgłaszania takich odczynów po ich rozpoznaniu, więc jest ważne, aby uściślić definicje, możliwe reakcje poszczepienne, ich przyczyny i sposoby zgłaszania. Artykuł przybliża te zagadnienia, szczególnie w aspekcie obecnie stosowanych szczepionek przeciwko COVID-19. (*Farm Współ 2021; 14: 109-117*) doi: 10.53139/FW.20211414

Słowa kluczowe: odczyny poszczepienne, przyczyny NOP, zgłaszanie NOP, skutki uboczne szczepionek COVID-19, szczepienia przeciw COVID-19

Abstract

Immunisation of population against COVID-19 increases the quantity of patients with symptoms which ought to be regarded as adverse event following immunization (AEFI). The duty to report AEFI require to specify definitions, possible reactions and their reasons and the way of reporting. The article focuses on issues associated with AEFI procedures, especially in terms of COVID-19 vaccines. (*Farm Współ 2021; 14: 109-117*) doi: 10.53139/FW.20211414

Keywords: adverse event following immunisation; AEFI; the reasons of AEFI; reporting AEFI; adverse events after COVID-19 vaccines, vaccines against COVID-19

Wprowadzenie

Regulacje prawne nakładają na każdego lekarza lub felczera w Polsce obowiązek zgłaszania w czasie 24 godzin podejrzenia lub rozpoznania niepożądanego odczynu poszczepiennego. Obowiązek ten nie zależy od tego, czy lekarz lub felczer uczestniczył w kwalifikacji danego pacjenta do szczepienia [1,2].

Znajomość kryteriów rozpoznawania oraz zasad raportowania niepożądanych odczynów poszczepiennych stała się szczególnie ważna w dobie znacznego zwiększenia ilości szczepień ochronnych u osób dorosłych w okresie pandemii SARS-COV2. Wielokrotnie większa niż dotychczas ilość osób zaszczepionych to potencjalnie znacznie większa ilość osób z objawami, które można i należy rozważać w kontekście niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Według definicji WHO Niepożądany Odczyn Poszczepienny NOP (ang: *adverse event following immunization* – AEFI) to objaw medyczny czasowo związany ze szczepieniem. Uznaje się, że jest to 4 tygodnie dla wszystkich szczepień a 12 miesięcy dla szczepienia przeciw gruźlicy [2-4]. Odstęp pomiędzy momentem szczepienia a czasem wystąpienia objawu nie jest w definicji szczegółowo sprecyzowany ponieważ zależy od rodzaju podanej szczepionki oraz rodzaju reakcji, która wystąpiła.

Przyczyny niepożądanych odczynów poszczepiennych

Niepożądane odczyny mogą wynikać z:

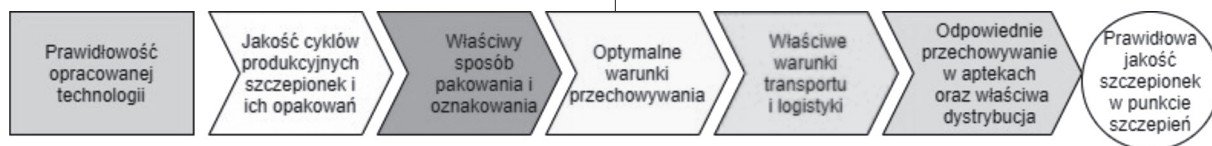
- działania samej szczepionki,
- nieprawidłowości związanych z procedurami produkcji i obrotu szczepionkami,

- nieprawidłowych procedur i techniki wykonywania szczepień,
- objawów schorzeń lub stanów, które czasowo nakładają się na czas szczepienia i po nim,
- reakcji stresowej związanej z lękiem przed wkłuciem/szczepieniem [3,4].

Niepożądane odczyny wynikające z indywidualnej reakcji organizmu na podane szczepienie to na przykład: reakcja gorączkowa i reakcja miejscowa w ciągu 48 godzin od szczepienia, reakcja anafilaktyczna po szczepieniu, gorączka i wysypka 7-10 dni po podaniu MMR, zapalenie przyusznic po podaniu szczepionki

przeciw nagminnemu zapaleniu przyusznic, porażenia wiotkie po podaniu szczepionki doustnej OPV, powiększenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG.

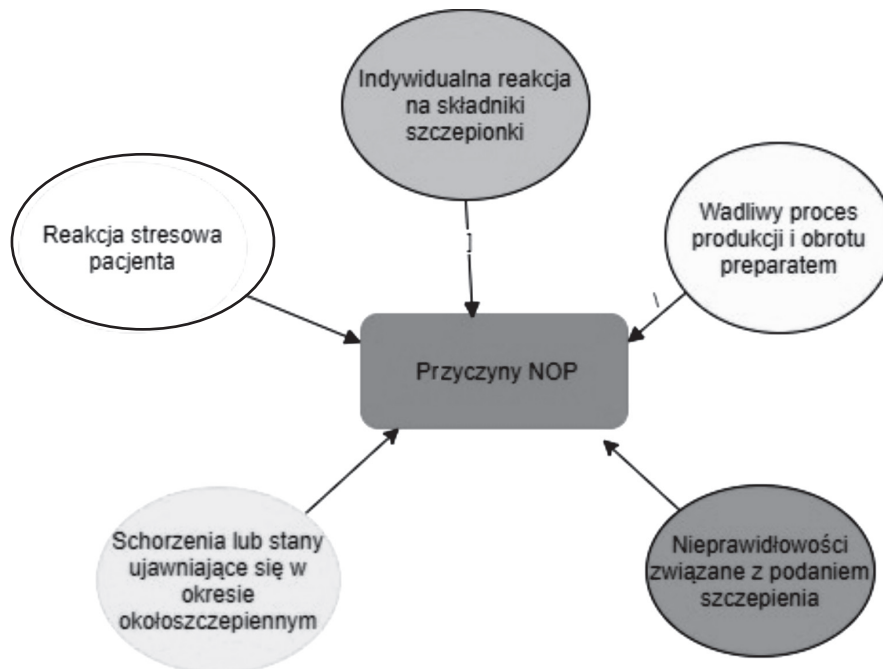
NOP spowodowany niewłaściwą jakością szczepionki wiąże się z zaburzeniami procesów produkcji, pakowania, transportu i przechowywania i może powstać na każdym etapie drogi szczepionki od linii produkcyjnej do punktu szczepień. Do takich przyczyn należą między innymi: błędy technologiczne podczas produkcji danej serii szczepionki (np. zakażenie, złe oznakowanie), przewożenie lub przechowywanie bez zachowania tzw. łańcucha chłodniczego oraz niewłaściwe przechowywanie w punkcie szczepień.



Monitorowanie jakości procesów produkcji i dystrybucji szczepionek na każdym etapie jest niezbędnym czynnikiem ograniczania ryzyka NOP

Rycina 1. Monitorowanie jakości procesów produkcji i dystrybucji szczepionek na każdym etapie jest niezbędnym czynnikiem ograniczania ryzyka NOP

Figure 1. Monitoring the quality of vaccine production and distribution processes at every stage is an essential factor in reducing the risk of AEFI



Rycina 2. Możliwe przyczyny niepożądanych odczynów poszczepiennych

Figure 2. Possible causes of AEFI

Przyczyny NOP związane z nieprawidłowymi procedurami szczepień obejmują: podanie niewłaściwej szczepionki (np. niewłaściwa dawka, szczepionka przeterminowana, z uszkodzonego opakowania), niewłaściwe przygotowanie szczepionki, złą drogę, miejsce lub złą technikę podawania, brak aseptyki podczas szczepienia, podanie szczepionki po czasie dłuższym niż dozwolony od momentu przygotowania itp.

Termin szczepienia może się przypadkowo zbiec z czasem wystąpienia objawów innej choroby np. objawami przeziębienia, zatrucia pokarmowego lub z objawami uogólnionej reakcji alergicznej po spożyciu orzeszków ziemnych. Zdarzenia takie, niepowiązane przyczynowo ze szczepieniem, ale występujące w ciągu kilku godzin lub dni po nim, również spełniają kryteria NOP i czasem ich różnicowanie stanowi dla lekarza problem diagnostyczny a dla pacjenta jest źródłem niepewności i stresu.

Reakcje stresowe nie są związane z samym szczepieniem, ale z lękiem przed igłą i wkłuciem i występują z zasady u starszych dzieci i dorosłych.

Płacz, krzyk, szczególnie u dzieci, niekiedy prowadzą do wymiotów lub też do zanoszenia się. W przypadku przedłużenia wstrzymywania oddechu może wystąpić nawet krótkotrwała utrata przytomności [3].

U nastolatków i osób starszych częstszą reakcją stresową jest hiperwentylacja i w konsekwencji zawroty głowy, nudności, czasem uczucie drętwienia ust lub dłoni. W tej grupie wiekowej występują także omdlenia, czasem wyprzedzające samą iniekcję i zwykle występujące u tych pacjentów również w innych stresowych momentach (np. pobranie krwi, egzaminy itp.). Profilaktyka polega na dokonywaniu szczepień i iniekcji u takich osób w pozycji siedzącej, w warunkach minimalizujących ryzyko urazów w przypadku ewentualnego omdlenia.

Szczegółowe kryteria rozpoznawania NOP

Rozpoznawanie i zgłaszanie wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) są określone regulacjami prawnymi: Ustawą o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008 r. (Dz.U nr 234 poz. 1570 z późniejszymi zmianami), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania oraz zmieniającym je Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.12.2020 r.

Szczegółowe kryteria rozpoznawania NOP, sprecyzowane w powyższych przepisach, obejmują:

I. Odczyny miejscowe, w tym odczyny miejscowe po szczepieniu BCG:

- obrzęk
- powiększenie węzłów chłonnych
- ropień w miejscu iniekcji

Odczyny miejscowe powstają do 5 dni od szczepienia, z wyjątkiem szczepień BCG, gdzie objawy mogą pojawić się do 12 miesięcy od podania.

II. Niepożądane odczyny poszczepienne ze strony ośrodkowego układu nerwowego:

- encefalopatia
- drgawki gorączkowe
- drgawki nie gorączkowe
- porażenia wiotkie wywołane wirusem szczepionkowym
- zapalenie mózgu
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- zespół Guillaina – Barrego

III. Inne niepożądane odczyny poszczepienne:

- bóle stawowe
- incydent hipotensyjno-hiporeaktywny
- gorączka powyżej 39 stopni
- małopłytkowość
- nieutulony ciągły płacz
- posocznica w tym wstrząs septyczny
- reakcja anafilaktyczna
- reakcje alergiczne
- uogólnione zakażenie BCG
- wstrząs anafilaktyczny
- zapalenie jąder
- zapalenie ślinianek
- porażenie splotu barkowego
- inne poważne odczyny występujące do 4 tygodni po szczepieniu.

Klasyfikacja NOP według nasilenia wyróżnia odczyny łagodne, ciężkie i poważne.

1. Ciężkie odczyny poszczepienne – to takie, których wynikiem jest stan bezpośredniego zagrożenia życia lub hospitalizacja, znaczny lub trwały uszczerbek na zdrowiu i/lub zgon.
2. Łagodne – zwykle pojawiają się kilka-kilkanaście godzin po wakcynacji, nie powodują zagrożenia dla zdrowia lub życia i ustępują samoistnie po krótkim czasie. Do nich zaliczamy większość odczynów miejscowych oraz odczyny ogólne takie jak gorączka, bóle mięśniowe, bóle głowy, uczucie rozbicia lub utrata apetytu.

3. Poważne odczyny poszczepienne mogą utrzymywać się dłużej, nasilenie objawów jest większe, ale na ogół nie stanowią zagrożenia dla życia i przemijają bez pozostawienia trwałych śladów. Zaliczają się do nich reakcje alergiczne o różnym stopniu nasilenia, drgawki oraz zespoły neurologiczne o różnym czasie utrzymywania się. Według definicji nie każdy poważny odczyn jest odczynem ciężkim, natomiast wszystkie odczyny ciężkie należą do poważnych. [1-4]

Zgłaszanie niepożądanych odczynów poszczepiennych

Zgłaszanie NOP jest zgodnie z przepisami prawnymi obowiązkowe dla wszystkich lekarzy i felczerów i powinno nastąpić w ciągu 24 godzin od podejrzenia lub rozpoznania. Brak realizacji tego obowiązku podlega karze grzywny. Monitorowanie odczynów poszczepiennych w Polsce jest obowiązkiem Państwowej Inspekcji Sanitarnej, która gromadzi i analizuje przesyłane zgłoszenia, wyjaśnia podejrzenia NOP, kontroluje obieg szczepionek i procedury w punktach szczepień.

Rzetelne raportowanie przez lekarzy objawów i stanów występujących w zbieżności czasowej ze szczepieniem oraz ich analiza są bardzo istotne, ponieważ jest to sposób nadzoru nad bezpieczeństwem stosowanych preparatów. Umożliwia określenie rzeczywistej częstości NOP oraz pozwala np. na szybkie zidentyfikowanie i wycofanie wadliwej serii szczepionek, po której ilość zgłaszanych NOP jest większa lub wyodrębnienie rzadkiego powikłania, będącego skutkiem konkretnego preparatu, co ma szczególne znaczenie przy szczepionkach nowych.

Zgodnie z najnowszymi zmianami, zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30.12.2020 r., procedury zgłaszania NOP powinny odbywać się z użyciem nowoczesnych technologii. Lekarz lub felczer, rozpoznając niepożądany odczyn po szczepieniu, sporządza zgłoszenie na aktualnie obowiązującym formularzu i przesyła w postaci elektronicznej z bezpośrednim wykorzystaniem systemu wymiany informacji z Państwową Inspekcją Sanitarną lub sporządza w postaci elektronicznej i przesłanie podpisuje podpisem zaufanym, kwalifikowanym podpisem elektronicznym albo podpisem osobistym. Znacząco przyspiesza to czas raportowania oraz umożliwia szybszą analizę i wyjaśnienie zgłoszonego zdarzenia.

W zgłoszeniu należy umieścić szczegółowe dane dotyczące szczepionki – jej seria, data ważności, warunki przechowywania oraz drogę i miejsce podania.

Jeżeli wakcynacji dokonano w innej placówce to lekarz zaznacza ten fakt, a niezbędne informacje uzyskuje z miejsca wykonywania procedury pracownicy Państwowej Inspekcji Sanitarnej.

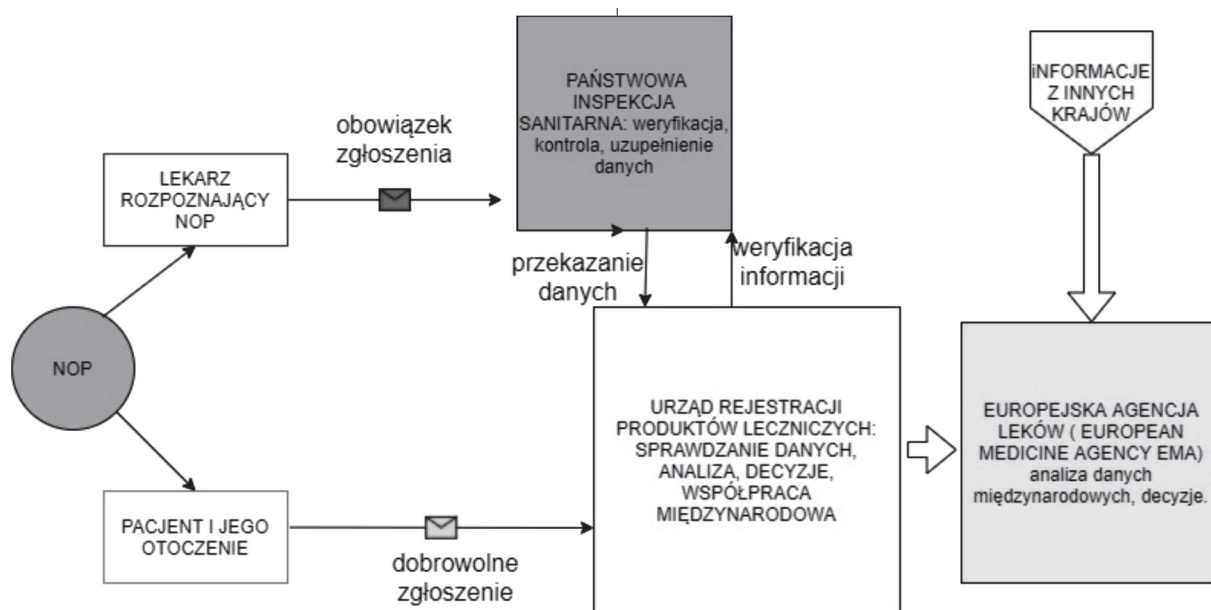
Lekarz zgłaszający NOP powinien określić jak klasyfikuje opisywane objawy (łagodne, poważne czy ciężkie).

Zmieniony obecnie formularz zgłoszenia pozwala zaznaczyć jako przyczyny potencjalnych NOP szczepienia aktualnie stosowane w Polsce, czyli również szczepienia przeciw Hib typu B, pneumokokom, rotawirusom, meningokokom, ospie wietrznej, wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV), kleszczowemu zapaleniu mózgu, wściekliźnie, cholercze, żółtej gorączce oraz przeciw COVID-19. Zamiast szczepień IPV oraz OPV wymienia się szczepienie przeciwko poliomyelitis, ponieważ od 2016 roku podawana jest już tylko szczepionka inaktywowana IPV. Żywe szczepionki doustne (OPV) zostały wycofane w 2016 roku – między innymi z racji na niezwykle rzadkie, ale możliwe powikłania pod postacią porażenia wiotkich u osób zaszczepionych lub u nieodpornych osób z otoczenia osoby immunizowanej, związane z mutacją wirusa szczepionkowego (*vaccine-associated paralytic poliomyelitis* – VAPP).[5]

W Polsce istnieje także system dobrowolnego zgłaszania niepożądanych odczynów poszczepiennych, którego mogą dokonywać osoby zainteresowane (np. zaszczepione lub będące opiekunami osoby zaszczepionej bez potwierdzenia przez lekarza). Zgłoszenia przesłane drogą pocztową lub elektroniczną są przyjmowane przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych i podlegają analizie i weryfikacji w Departamencie Monitorowania Działań Niepożądanych tego Urzędu. Formularze zgłoszenia znajdują się na stronie internetowej Urzędu.

Oba systemy działają równolegle i należy zaznaczyć, że fakt dokonania zgłoszenia niepożądanego odczynu po szczepieniu przez pacjenta lub jego rodzinę nie zwalnia lekarza z obowiązku przesłania informacji o tym zdarzeniu do Inspekcji Sanitarnej.

Zgłoszenia niepożądanych odczynów poszczepiennych po analizie i weryfikacji są przekazywane do europejskiej bazy danych Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA), tzw.



Rycina 3. Drogi zgłoszenia NOP
Figure 3. The ways of AEFI reporting

EudraVigilance (*European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*) do dalszych analiz [5,6].

Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniach przeciw COVID-19

Masowe szczepienia przeciw COVID-19 zwiększyły znacząco zainteresowanie tematyką szczepień ochronnych, zarówno wśród pacjentów jak i pracowników ochrony zdrowia. Zwiększyły także obawy przed niepożądanymi odczynami poszczepiennymi, szczególnie z powodu krótkiego czasu stosowania tych szczepionek. W opracowaniu analiz dotyczących NOP najistotniejszy jest nie czas trwania badań czy okres od rejestracji szczepionki, tylko liczebność próby, czyli liczba osób zaszczepionych.

Pod tym względem szczepienia przeciw COVID-19 są wyjątkowe.

Badania kliniczne dostępnych szczepionek były wykonywane na licznych grupach ochotników a obecnie, po kilku miesiącach masowych szczepień, podano je milionom ludzi w różnym wieku, z różnych grup etnicznych (ponad 1630 milionów dawek na dzień 21.05.2021 r.!) [7]. Monitorowanie skutków ubocznych szczepionek, dzięki elektronicznym systemom zgłoszeń powoduje, że analizy ogromnej ilości danych dokonywane są w błyskawicznym tempie.

Szczepionka Comirnaty (INN-COVID-19 mRNA Vaccine, BioN-Tech Pfizer)

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniano w 2 badaniach klinicznych, w których brało udział około 21 744 uczestników, w wieku 16 lat i starszych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Comirnaty.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni i dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Odczyny te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki.

Odczyny wg przyjętej klasyfikacji częstości występowania wśród zaszczepionych:

- bardzo często (częstotliwość $\geq 1/10$): ból i obrzęk w miejscu iniekcji, ból głowy, zmęczenie, ból mięśni i dreszcze, ból stawów, gorączka, biegunka;
- często (częstotliwość $\geq 1/100$ do $< 1/10$) zaczerwienienie w miejscu wkłucia, nudności i wymioty;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): złe samopoczucie, świąd w miejscu podania, limfadenopatia, ból kończyny, bezsenność, reakcje nadwrażliwości (wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy);

- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): porażenie nerwu twarzowego (częściej po drugiej dawce);
- częstotliwość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): anafilaksja [8].

Szczepionka COVID-19 Moderna (mRNA)

Informacje na temat możliwych odczynów poszczepiennych przedstawione w ulotce szczepionki zostały oparte na danych uzyskanych w ramach kontrolowanego *placebo* badania klinicznego z udziałem 30 351 osób dorosłych w wieku ≥ 18 lat.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (92%), zmęczenie (70%), ból głowy (64,7%), ból mięśni (61,5%), ból stawów (46,4%), dreszcze (45,4%), nudności/wymioty (23%), obrzęk/tkliwość pod pachą (19,8%), gorączka (15,5%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (14,7%) i zaczerwienienie (10%). Raportowane objawy miały w większości nasilenie lekkie lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po immunizacji.

Odczyny częściej występowały po drugiej dawce szczepionki i pojawiały się rzadziej u uczestników w wieku podeszłym (> 65 lat).

Odczyny wg przyjętej klasyfikacji częstości występowania wśród zaszczepionych:

- bardzo często- czyli z częstością $\geq 1/10$ występowały: ból w miejscu wkłucia, obrzęk w miejscu wkłucia lub pod pachą, gorączka, dreszcze, zmęczenie, limfadenopatia (zwłaszcza po stronie iniekcji), ból głowy, nudności i wymioty, ból mięśni i stawów;
- często (z częstością większą $1/100$ a $1/10$): miejscowe: wysypka w miejscu podania, pokrzywka w miejscu podania;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): świąd w miejscu wstrzyknięcia;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): porażenie nerwu twarzowego (raportowane 2 przypadki wystąpiły po drugich dawkach szczepienia), obrzęk twarzy (oba zgłoszone przypadki wystąpiły u osób po wstrzyknięciach wypełniaczy dermatologicznych);
- częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, anafilaksja.

Szczepionka Vaxzevria (Oxford-Astra-Zeneca): Szczepionka przeciw COVID-19 (ChAdOx1-S [rekombinowana])

Ogólne bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Vaxzevria oparto się na analizie zbiorczych danych uzyskanych z czterech badań klinicznych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Brazylii i RPA. W momencie analizy dane objęły 23 745 uczestników w wieku ≥ 18 lat.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (63,7%), ból w miejscu wstrzyknięcia (54,2%), ból głowy (52,6%), zmęczenie (53,1%), ból mięśni (44,0%), złe samopoczucie (44,2%), gorączka (włączając uczucie gorączki (33,6%) oraz gorączkę $> 38^{\circ}\text{C}$ (7,9%)), dreszcze (31,9%), ból stawów (26,4%) i nudności (21,9%). Większość objawów miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i przemijała w ciągu kilku dni od otrzymania szczepionki. Działania niepożądane zgłaszane po podaniu drugiej dawki były łagodniejsze i zgłaszane z mniejszą częstością, rzadziej też występowały u uczestników w wieku podeszłym.

Odczyny wg przyjętej klasyfikacji częstości występowania wśród osób zaszczepionych:

- bardzo często ($\geq 1/10$): objawy w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, ucieplenie, świąd, siniaki (w tym także krwiaki), oraz objawy ogólne jak: złe samopoczucie, uczucie gorączki, dreszcze, ból głowy, nudności, ból mięśni, ból stawów;
- często ($\geq 1/100$ do $1/10$): gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$, obrzęk w miejscu podania, wymioty, biegunka, małopłytkowość;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1/100$): limfadenopatia, zmniejszony apetyt, senność, zawroty głowy, świąd, wysypka;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$):-?
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): zakrzepica z małopłytkowością.

Po dopuszczeniu do stosowania szczepionki Vaxzevria bardzo rzadko obserwowano wystąpienie jednocześnie zakrzepicy i małopłytkowości, w niektórych przypadkach z towarzyszącym krwawieniem. Przebieg niektórych odczynów był ciężki, objawiając się zakrzepicą żylną, w tym w miejscach nietypowych, takich jak zakrzepica zatok żylnych mózgu, zakrzepica żył trzewnych i zakrzepica tętnicza, współlistniejące z małopłytkowością. Część przypadków zakończyła się zgonem. Większość takich powikłań wystąpiła

w ciągu pierwszych czternastu dni po szczepieniu i dotyczyła głównie kobiet w wieku poniżej 60 lat.

- Nieznana częstość: nadwrażliwość, anafilaksja.

Szczepionka COVID-19 Vaccine Janssen przeciw COVID-19 (Ad26.COV2-S [rekombinowana] (Johnson)

Bezpieczeństwo szczepionek poddano ocenie po analizie badania klinicznego fazy 3 (COV3001), w którym zaszczepiono łącznie 21 895 osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Najczęstszym zgłaszanym miejscowym działaniem niepożądanym był ból w miejscu wstrzyknięcia (48,6%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ogólnymi były: ból głowy (38,9%), zmęczenie (38,2%), ból mięśni (33,2%), nudności (14,2%) i gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (9%). Większość objawów wystąpiła w ciągu 48 godzin po szczepieniu, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz trwały krótko (1-2 dni). Rzadziej objawy występowały u osób w podeszłym wieku (>65 lat).

Odczyny po szczepionce Janssen wg przyjętej klasyfikacji częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$): ból w miejscu podania, zmęczenie, ból głowy, nudności, ból mięśni;
- często ($\geq 1/100$ do $1/10$): obrzęk i/lub w miejscu podania, gorączka, dreszcze, ból stawów, kaszel;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1/100$): złe samopoczucie, osłabienie mięśni, ból kończyn i pleców, drżenie, wysypka, kichanie, ból gardła;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$): reakcje alergicznej nadwrażliwości, pokrzywka;
- bardzo rzadko ($<1/10\ 000$): zakrzepica w połączeniu z małopłytkowością.

Podobnie jak w przypadku szczepionki Vaxzevria przypadki zakrzepicy przy jednoczesnej małopłytkowości, w niektórych przypadkach z towarzyszącym krwawieniem były raportowane już po wprowadzeniu preparatu do obrotu. Zgłoszenia dotyczyły także ciężkich przypadków zakrzepicy żyłnej w tym w miejscach nietypowych, takich jak: zakrzepica zatok żylnych mózgu, zakrzepica żył trzewnych, jak również zakrzepica tętnicza, współistniejące z małopłytkowością. Opisano przypadek zakończony zgonem. Objawy te wystąpiły w ciągu pierwszych trzech tygodni po szczepieniu i dotyczyły głównie kobiet w wieku poniżej 60 lat.

Reasumując wszystkie odczyny poszczepienne należy zwrócić uwagę, że przeważały reakcje łagodne, krótkotrwałe a najlepiej tolerowały szczepionki osoby

w wieku podeszłym, z racji na niższą reaktogenność w tej grupie wiekowej.

Szczepionki mRNA powodują statystycznie częściej nasiloną reakcję miejscową niż szczepionki wektorowe.

Bardzo rzadko po podaniu szczepionek typu mRNA zgłaszano przypadki porażenia nerwu twarzonego (w sumie odnotowano 4 takie przypadki). Analiza wykazała, że częstość tych zdarzeń nie przekraczała podstawowego współczynnika zapadalności w populacji osób dorosłych, a liczba przypadków była zbyt mała, aby wyciągać wnioski o ewentualnym związku przyczynowo – skutkowym [7-9].

Stwierdzone przypadki reakcji anafilaktycznych występowały rzadko i dotyczyły najczęściej osób o skłonnościach do takich reakcji w wywiadzie.

Po obu szczepionkach wektorowych zgłaszano małopłytkowość a także niezwykle rzadkie przypadki zakrzepicy naczyń, połączone z małopłytkowością i krwawieniami (w części przypadków zgłoszonych po podaniu preparatu Vaxzevria (Astra-Zeneca) zakończonych zgonem).

Ze względu na mechanizm działania, szczepionki z użyciem technologii mRNA, nie wpływają na płód lub na materiał genetyczny. Badania na modelach zwierzęcych nie wykazały wpływu dopuszczonych do obrotu szczepionek na rozwój zarodków lub płodność. Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem kobiet ciężarnych i kobiet karmiących, nie ma więc zapisów o bezpieczeństwie stosowania w tych grupach w charakterystykach szczepionek. Liczne są natomiast doświadczenia i obserwacje związane ze szczepieniem kobiet ciężarnych, szczególnie szczepionkami mRNA w USA. Szczepienia zalecano w związku z wysokim ryzykiem cięższego przebiegu zakażenia COVID-19 u osób w ciąży. Nie ma danych, które wskazywałyby na niekorzystny wpływ preparatów na rozwój zarodka od momentu zapłodnienia ani na przebieg ciąży. Z racji na wysoki profil bezpieczeństwa szczepionek oraz przewagę korzyści profilaktyki czynnej przeciw COVID-19 nad potencjalnym ryzykiem odczynów poszczepiennych Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników oraz międzynarodowe gremia ekspertów rekomendują kobietom w ciąży szczepienia przeciw COVID-19 [14-19].

Należy podkreślić, że żadna z dopuszczonych obecnie do obrotu szczepionek nie jest szczepionką żywą ani nie zawiera antygenów wirusa SARS-Cov2 a obecne w nich mRNA warunkuje tworzenie białka



Rycina 4. Ograniczanie ryzyka NOP w punkcie szczepień
Figure 4. Reducing the risk of AEFI at vaccination facility

wirusowego, które nie jest wykrywane w ramach testów antygenowych potwierdzających zakażenie koronawirusem. Pozytywne testy PCR lub inne antygenowe wykrywające Sars-Cov2 lub pojawienie objawów zakażenia koronawirusem nie mogą być zatem traktowane jako efekt szczepienia, tylko jako nałożenie na okres poszczepienny zakażenia wirusem w czasie, kiedy immunizowana osoba nie wytworzyła jeszcze odpowiedniej ochrony. Zaszczepienie przeciwko COVID-19 prowadzi do reakcji immunologicznych skutkujących wytworzeniem przeciwciał a odpowiednia odporność pojawia się u większości osób 2 tygodnie po zakończeniu pełnego cyklu szczepień. W przekonaniu wielu osób ochrona pojawia się już w momencie szczepienia, co przejawia się m.in. w rezygnacji z restrykcyjnego przestrzegania zasad ochrony czy zwiększeniu społecznych interakcji wkrótce po pierwszym podaniu preparatu.

Liczba takich przypadków – zakażenia koronawirusem u osób zaszczepionych przeciwko COVID-19 – wynosi w Polsce 84 330 na prawie 14 mln wykonanych szczepień (dane Ministerstwa Zdrowia z 11.05.2021 r.), co stanowi około 0,6%.

Rzetelne zgłaszanie niepożądanych odczynów występujących po szczepionkach COVID-19 nie tylko pozwoli na pełną analizę profilu bezpieczeństwa poszczególnych preparatów, ale też zwiększy zaufanie społeczne do procesu powszechnej immunizacji.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
UCK WUM
ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa
☎ (+48 22) 599-19-58
✉ grabowski.marcin@me.com

Piśmiennictwo/References

1. Ustawa o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008r (Dz.U nr234 poz 1570 z późn. zmianami),
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 w sprawie odczynów poszczeniennych oraz kryteriów ich rozpoznawania wraz ze zmieniającym je Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.12.2020 r.
3. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/
4. „Szczepienia w pytaniach i odpowiedziach” Jacek Wysocki, Hanna Czajka 2018
5. <https://www.pzh.gov.pl>
6. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html>
7. <https://www.mp.pl.szczepienia>
8. Charakterystyka produktu leczniczego Comirnaty
9. Charakterystyka produktu leczniczego Covid-19 Vaccine Moderna
10. Charakterystyka produktu leczniczego Vaxzevria
11. Charakterystyka produktu leczniczego Covid-19 Vaccine Janssen
12. Baden L.R. i wsp.: Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N. Engl. J. Med. 2020.
13. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials Jerome H. Kim, Florian Marks & John D. Clemens ,Nature Medicine volume 27, pages205–211 (19.01.2021 r.)
14. Stanowisko PTGiP dotyczące szczepień kobiet ciężarnych przeciw covid19 z 26.04.2021 r. <https://www.ptgin.pl/>
15. ACOG Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19 – 24 03 2021 r. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>
16. CDC- COVID-19 vaccine safety update Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) March 1, 2021Tom Shimabukuro, MD, MPH, MBACDC COVID19 Vaccine Task Force Vaccine <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf>
17. SMFM- Provider Considerations for Engaging in COVID-19 Vaccine Counseling With Pregnant and Lactating Patients <https://www.smfm.org/covidclinical>
18. RCOG- COVID Guidelines Updated 16 04 2021 <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-24-combined-info-sheet-and-decision-aid.pdf>
19. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons Tom T Shimabukuro, Shin Y Kim, Tanya R Myers et al . N Engl J Med 2021 Apr 21.