

dr n. med. Piotr Witczak

**SZCZEPIENIE DZIECI PRZECIWKO
COVID-19**

**NIEWIELKIE KORZYŚCI,
ISTOTNE RYZYKO**

Konsultacja:
dr Mariusz Błochowiak
lek. Paweł Basiukiewicz
lek. Marek Błażej

1. COVID-19 W SZCZEGÓLNOŚCI NIE STANOWI ISTOTNEGO ZAGROŻENIA DLA DZIECI I MŁODYCH DOROSŁYCH

Na podstawie danych z USA i Izraela szacuje się, że tylko 5-10% dzieci zapada na COVID-19 [1,2], a populacja pediatryczna stanowi tylko 1,7-2% wszystkich diagnozowanych przypadków [3]. W tej grupie wiekowej zdecydowana większość (76-93%) przypadków COVID-19 jest bezobjawowa lub łagodna [4,5,6], tylko 0,1%-1,9% z dodatnim wynikiem testu podlega hospitalizacji [1,2]. Co więcej, wśród dzieci z dodatnim wynikiem testu na obecność SARS-CoV-2 przyjętych do szpitala nawet większość może mieć łagodny przebieg choroby [7] lub powód hospitalizacji inny niż COVID-19 [8,9]. Dzieci i młodzież pozostają w grupie niskiego ryzyka zgonu związanego z COVID-19 (0,17 / 100 000 populacji), a wskaźnik śmiertelności wśród osób zakażonych (infectionfatalityrate) jest bliski zera [10,11].

Podczas pierwszego roku pandemii w Anglii, śmiertelność dzieci i młodzieży z powodu SARS-CoV-2 wyniosła 2/milion (!) dla populacji liczącej 12 mln obywateli w tej grupie wiekowej (przez rok pandemii z powodu infekcji zmarło w tej grupie tylko 25 osób) [21]. Prawdopodobieństwo, że dziecko zachoruje na COVID-19, a choroba będzie miała ciężki przebieg wynosi 1 na 25 000 [2]. Niemal połowa wszystkich objawowych przypadków COVID-19 miała rozpoznanie co najmniej jednej z chorób współistniejących, w tym głównie astmy, specyficznego opóźnienia rozwoju, padaczki, wrodzonej choroby serca, choroby układu pokarmowego [12]. W populacji pediatrycznej ryzyko (objawy, hospitalizacja, zgon) związane z COVID-19 jest porównywalne a nawet może być mniejsze niż w przypadku grypy [6,13], a wywołany SARS-CoV-2 zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) może przebiegać łagodniej i z mniejszą liczbą powikłań niż ma to miejsce w przypadku grypy [14].

Badania wskazują, że warianty wirusa SARS-CoV-2 określane na ten moment jako "warianty niepokojące" (Variants of Concern, VoC) również nie stanowią dla dzieci istotnego ryzyka [15]. Należy również zaznaczyć, że groźne powikłania związane z COVID-19, takie jak wieloukładowy zespół zapalny u dzieci i młodych dorosłych (MIS-C/PIMS-TS) są wyjątkowo rzadkie i dotyczą jedynie kilkuset przypadków/milion zakażeń SARS-CoV-2 [16]. Prawie wszyscy chorzy mogą wracać do dziennego nauczania w ciągu 6 miesięcy od zakończenia hospitalizacji [17]. W przeglądzie systematycznym obejmującym prawie 8 tysięcy pacjentów pediatrycznych z COVID-19 wskazano, że dzieci z taką diagnozą mają „ogólnie doskonałe rokowania” [18]. Uważa się, że relatywnie niska podatność dzieci na SARS-CoV-2 może wynikać z różnic w biologii związanej z receptorem wirusowym, tj. enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE), szybszej kontroli infekcji, mniej intensywnej reakcji immunopatologicznej oraz lepszej zdolności naprawy tkanek [19]. Coleman i in. [20] na łamach The Lancet przedstawili hipotezę, że częściowa kontrola choroby (np. poprzez masowe szczepienia) może w pewnych okolicznościach prowadzić do wzrostu zachorowalności w wyniku zakłócenia tzw. endemicznej stabilności (stan epidemiologiczny populacji, w którym choroba kliniczna występuje rzadko pomimo wysokiego poziomu infekcji). Innymi słowy, zgodnie z tą hipotezą szczepienie populacji dziecięcej może prowadzić do wzrostu liczby objawowych przypadków COVID-19, w tym ciężkich.

[1] <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>

[2] <https://www.pecc.org.il/docs/vacunder16eng.pdf> (<https://doctorsonly.co.il/2021/04/225844/>)

[3] Tsabouri, Sophia, et al. "Riskfactors for severity in children with coronavirusdisease 2019: a comprehensiveliteraturereview." *PediatricClinics* 68.1 (2021): 321-338.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395520301073>

- [4] Gaythorpe, Katy AM, et al. "Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility." *Scientific Reports* 11.1 (2021): 1-14. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92500-9>
- [5] Aykac, Kubra, et al. "The association of viral load and disease severity in children with COVID-19." *Journal of Medical Virology* 93.5 (2021): 3077-3083. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26853>
- [6] Pokorska-Śpiewak, Maria, et al. "Comparison of clinical severity and epidemiological spectrum between coronavirus disease 2019 and influenza in children." *Scientific Reports* 11.1 (2021): 1-7. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85340-0>
- [7] Ben-Shimol, Shalom, et al. "COVID-19 in a Subset of Hospitalized Children in Israel." *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* (2021). <https://academic.oup.com/jpids/advance-article/doi/10.1093/jpids/piab035/6299653>
- [8] Kushner, Lauren E., et al. "For COVID or With COVID: Classification of SARS-CoV-2 Hospitalizations in Children." *Hospital Pediatrics* (2021). <https://hosppeds.aappublications.org/content/hosppeds/early/2021/05/18/hped.2021-006001.full.pdf>
- [9] Webb, Nicole E., and T. Shea Osburn. "Characteristics of Hospitalized Children Positive for SARS-CoV-2: Experience of a Large Center." *Hospital Pediatrics* (2021). <https://hosppeds.aappublications.org/content/hosppeds/early/2021/05/18/hped.2021-005919.full.pdf>
- [10] Bhopal, Sunil S., et al. "Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality." *The Lancet Child & Adolescent Health* 5.5 (2021): e12-e13. [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(21\)00066-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(21)00066-3/fulltext)
- [11] Levin, Andrew T., et al. "Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications." *European journal of epidemiology* (2020): 1-16. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-020-00698-1>
- [12] Graff, Kelly, et al. "Risk factors for severe COVID-19 in children." *The Pediatric Infectious Disease Journal* 40.4 (2021): e137-e145. https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/04000/Risk_Factors_for_Severe_COVID_19_in_Children.2.aspx
- [13] Piroth, Lionel, et al. "Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study." *The Lancet Respiratory Medicine* 9.3 (2021): 251-259. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020305270>
- [14] Liu, Xinghua, et al. "Comparative study of hospitalized children with acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 and influenza virus." *BMC Infectious Diseases* 21.1 (2021): 1-9. <https://bmcinfctdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06068-w>
- [15] Lavine, Jennie S., Ottar Bjornstad, and Rustom Antia. "Vaccinating children against SARS-CoV-2." (2021). <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1197>
- [16] Payne, Amanda B., et al. "Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2." *JAMA network open* 4.6 (2021): e2116420-e2116420. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780861>
- [17] Penner, Justin, et al. "6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study." *The Lancet Child & Adolescent Health* (2021). [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(21\)00138-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(21)00138-3/fulltext)
- [18] Hoang, Ansel, et al. "COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review." *E Clinical Medicine* 24 (2020): 100433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766542/>
- [19] Fischer, Alain. "Resistance of children to Covid-19. How?." *Mucosal Immunology* 13.4 (2020): 563-565. <https://www.nature.com/articles/s41385-020-0303-9>
- [20] Coleman, P. G., Brian D. Perry, and Mark EJ Woolhouse. "Endemic stability—a veterinary idea applied to human public health." *The Lancet* 357.9264 (2001): 1284-1286. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)04410-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)04410-X/fulltext)

[21] Smith, Clare, et al. "Deaths in Children and Young People in England following SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year: a national study using linked mandatory child death reporting data." (2021). <https://www.researchsquare.com/article/rs-689684/v1>

2. ZNACZNA CZĘŚĆ POPULACJI JEST JUŻ ODPORNA NA COVID-19

Dane z Izraela sugerują, że na obecnym etapie pandemii istotny odsetek nastolatków może mieć już odporność na COVID-19 [1]. Większość dzieci i młodych dorosłych przechodzi infekcje SARS-CoV-2 bezobjawowo lub łagodnie, między innymi na skutek posiadanej odporności krzyżowej pochodzącej z przebytych wcześniej infekcji innymi wirusami, np. sezonowymi koronawirusami wywołującymi katar [2-5]. Wbrew niektórym doniesieniom o krótkotrwałej odporności po przechorowaniu COVID-19 [6,7], obecnie liczne doniesienia naukowe wskazują, że naturalnie nabyte mechanizmy odporności z udziałem przeciwciał i/lub komórkowej są odpowiednio silne i mogą chronić organizm przez co najmniej 8-12 miesięcy [8-13], a na nawet wiele lat [11], niezależnie od ciężkości przebiegu choroby [14,9,10,15].

Reinfekcje SARS-CoV-2 u ozdowieńców zdarzają się rzadko, co potwierdza siłę i trwałość naturalnie nabytej odporności [16-19]. Ponadto rosnąca liczba zaszczepionych i ozdowieńców wśród starszych grup wiekowych może przyczyniać się do spadku liczby zakażeń wśród dzieci [20,21], a immunizacja populacji pediatrycznej wcale nie musi być konieczna do uzyskania odporności zbiorowskiej [22]. Ostatnie badania wskazują, że nowe warianty SARS-CoV-2 określane na ten moment jako "warianty niepokojące" (Variants of Concern, VoC) nie przełamują w istotnym stopniu odporności komórkowej u ozdowieńców i osób zaszczepionych [23], więc obawa przed nowymi mutacjami wirusa wydaje się być nieuzasadniona.

Co więcej, pojawiają się doniesienia naukowe wprost sugerujące brak korzyści z przyjęcia szczepionki przez osoby, które przechorowały COVID-19 [24]. Należy wziąć pod uwagę, że osoby po przebytej infekcji SARS-CoV-2 zgłaszają działania niepożądane szczepień przeciwko COVID-19 częściej niż osoby bez uprzedniej diagnozy COVID-19 [25,26]. Ponadto w młodszych grupach wiekowych obserwuje się więcej działań niepożądanych i reakcji ogólnoustrojowych związanych ze szczepieniem przeciwko COVID-19 [27,28].

[1] <https://www.timesofisrael.com/study-finds-1-in-3-young-teens-had-covid-fueling-debate-over-need-for-vaccine/>

[2] Grifoni, Alba, et al. "Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals." *Cell* 181.7 (2020): 1489-1501
[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30610-3](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30610-3)

[3] Mahajan, Swapnil, et al. "Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals." *Scientific Reports* 11.1 (2021): 1-14. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92521-4>

[4] Braun, Julian, et al. "SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19." *Nature* 587.7833 (2020): 270-274. <https://nature.com/articles/s41586-020-2598-9>

[5] Stefano, George B., and Richard M. Kream. "Convalescent Memory T Cell Immunity in Individuals with Mild or Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection May Result from an Evolutionarily Adapted Immune Response to Coronavirus and the 'Common Cold'." *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 26 (2020): e929789-1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7706138/>

[6] Long, Quan-Xin, et al. "Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections." *Nature medicine* 26.8 (2020): 1200-1204. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>

[7] Yang, Yong, et al. "Serological investigation of asymptomatic cases of SARS-CoV-2 infection reveals weak and declining antibody responses." *Emerging Microbes & Infections* 10.1 (2021): 905-912. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2021.1919032>

[8] Laing, Eric D., et al. "SARS-CoV-2 antibodies remain detectable 12 months after infection and antibody magnitude is associated with age and COVID-19 severity." *medRxiv* (2021). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.27.21256207v1>

- [9] Siggins, Matthew K., Ryan S. Thwaites, and Peter JM Openshaw. "Durability of immunity to SARS-CoV-2 and other respiratory viruses." *Trends in Microbiology* (2021).
[https://www.cell.com/trends/microbiology/pdf/S0966-842X\(21\)00092-5.pdf](https://www.cell.com/trends/microbiology/pdf/S0966-842X(21)00092-5.pdf)
- [10] Alkharaan, Hassan, et al. "Persisting Salivary IgG against SARS-CoV-2 at 9 Months After Mild COVID-19: A Complementary Approach to Population Surveys." *medRxiv* (2021).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/publication/33978762>
- [11] Turner, Jackson S., et al. "SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasmacells in humans." *Nature* (2021): 1-5 <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03647-4>
- [12] Dispinseri, Stefania, et al. "Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival." *Nature communications* 12.1 (2021): 1-12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/publication/33976165>
- [13] Jagannathan, Prasanna, and Taia T. Wang. "Immunity after SARS-CoV-2 infections." *Nature Immunology* 22.5 (2021): 539-540. <https://www.nature.com/articles/s41590-021-00923-3>
- [14] Chan, Yi-Hao, et al. "Asymptomatic COVID-19: disease tolerance with efficient anti-viral immunity against SARS-CoV-2." *EMBO molecular medicine* 13.6 (2021): e14045.
<https://www.embopress.org/doi/epdf/10.15252/emmm.202114045>
- [15] Nielsen, Stine SF, et al. "SARS-CoV-2 elicits robust adaptive immune responses regardless of disease severity." *EBioMedicine* 68 (2021): 103410.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396421002036>
- [16] <https://www.gov.uk/government/news/new-national-surveillance-of-possible-covid-19-reinfection-published-by-phe>
- [17] Pilz, Stefan, et al. "SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria." *European Journal of Clinical Investigation* 51.4 (2021): e13520 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/eci.13520>
- [18] Vitale, Josè, et al. "Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy." *JAMA internal medicine* (2021).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/publication/34048531>
- [19] <https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker/>
- [20] Milman, Oren, et al. "Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals." *Nature Medicine* (2021): 1-3. <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01407-5>
- [21] Lewis, Dyani. "Does vaccinating adults stop kids from spreading COVID too?." *Nature* (2021).
<https://www.nature.com/articles/d41586-021-01549-z>
- [22] Obaro, Stephen. "COVID-19 herd immunity by immunisation: are children in the herd?." *The Lancet Infectious Diseases* 21.6 (2021): 758-759.
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00212-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00212-7/fulltext)
- [23] A Tarke, J Sidney: Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals, *Cell Reports Medicine* [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(21\)00204-4](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(21)00204-4)
- [24] Shrestha, Nabin K., et al. "Necessity of COVID-19 vaccination in previously infected individuals." *medRxiv* (2021)
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258176v2>
- [25] Krammer F, zespół Srivastava K. PARIS, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *MedRxiv [Preprint]*. 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1>
- [26] Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, i wsp. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v5>
- [27] Castells, Mariana C., and Elizabeth J. Phillips. "Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines." *New England Journal of Medicine* 384.7 (2021): 643-649.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>

[28] Bae, Seongman, et al. "Adversereactionsfollowing the firstdose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and BNT162b2 vaccine for healthcareworkers in South Korea." *Journal of Koreanmedical science* 36.17 (2021). <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2021.36.e115>

3. DZIECI NIE SĄ ISTOTNYM MOTOREM PANDEMII

Zwolennicy szczepień dzieci przeciwko COVID-19 podnoszą argument, że dzieci i młodzi dorośli to istotne źródło bezobjawowej transmisji wirusa na osoby bardziej podatne (np. seniorów). Badanie nad występowaniem SARS-CoV-2 w liczącej około 10 milionów ludzi populacji miasta Wuhan w Chinach nie wykazało jednak dowodów na bezobjawową transmisję [1]. W kolejnym badaniu 445 zdrowych osób pomimo kontaktu z bezobjawowym SARS-CoV-2-pozytywnym nosicielem w izolowanej przestrzeni przez średnio 4-5 dni nie zaraziła się SARS-CoV-2, co potwierdzono testem RT-PCR [2].

W Wielkiej Brytanii organ doradczy „Scientific Advisory Group for Emergencies” zalecił odejście od testowania osób bezobjawowych sugerując, że większy udział w ograniczeniu transmisji będzie miała diagnostyka osób wyłącznie objawowych [3]. Światowa Organizacja Zdrowia, zgadzając się z wieloma pracownikami ochrony zdrowia na całym świecie, podkreślała, że rozprzestrzenianie SARS-CoV-2 przez osoby bezobjawowe jest bardzo rzadkie i dlatego należy położyć nacisk na badanie osób objawowych, a nie tych, którzy są widocznie zdrowi [4], ale wiele kwestii w tej sprawie pozostaje jeszcze do wyjaśnienia [5]. Jedną z przyczyn przypisywania zbyt dużego znaczenia transmisji bezobjawowej może leżeć w diagnostyce zakażenia SARS-CoV-2 za pomocą testu RT-PCR. WHO przyznało, że wysoki próg cykli (Ct) w testach RT-PCR może powodować fałszywie dodatnie wyniki [6]. Ponadto badania wskazują, że pozytywny wynik testu RT-PCR u osoby bezobjawowej nie musi oznaczać zakaźności, zwiększa prawdopodobieństwo wyniku fałszywie dodatniego i rodzi wiele negatywnych konsekwencji w zakresie zdrowia fizycznego i psychicznego oraz powoduje straty finansowe [7,8,9].

Bezobjawową transmisję podważa również fakt, że osoby bezobjawowe mają wykrywalne komórki odpornościowe T pamięci specyficzne wobec SARS-CoV-2 po ekspozycji na wirusa, co kłóci się z istotnym ryzykiem nosicielstwa i rozprzestrzeniania wirusa na inne osoby [10].

Według doniesień z Norwegii, osoby poniżej 14 roku życia nie są motorami transmisji SARS-CoV-2 [11]. Z kolei badanie przeprowadzone w Anglii wykazało, że zakażenia i ogniska epidemii SARS-CoV-2 były rzadkie w placówkach edukacyjnych, a głównym źródłem infekcji był personel (dorośli), a nie studenci (dzieci) [12]. W Australii, w stanie Nowa Południowa Walia, dzieci i nauczyciele nie przyczynili się znacząco do przenoszenia COVID-19 poprzez uczęszczanie do placówek edukacyjnych [13]. W Irlandii raportowano niską transmisję COVID-19 w szkołach w pierwszym półroczu roku akademickiego 2020/2021, a autorzy badania zasugerowali, aby szkoły były otwarte podczas pandemii [14]. W Północnej Karolinie w ciągu 9 tygodni nauczania w szkołach stwierdzono bardzo ograniczoną transmisję SARS-CoV-2 na podstawie śledzenia kontaktów; nie zgłoszono żadnych przypadków przeniesienia wirusa z dzieci na dorosłych [15]. Wśród 17 wiejskich szkół w stanie Wisconsin w USA na 191 przypadków COVID-19 zidentyfikowanych u uczniów i pracowników tylko siedem (3,7%) było związanych z rozprzestrzenianiem się w szkole [16]. W badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii stwierdzono, że udział dzieci jako głównego motoru pandemii, w tym powodowania ognisk COVID-19 w gospodarstwach domowych, jest mało prawdopodobny, nawet jeśli chodzą do szkoły [17]. Co więcej, autorzy wnioskujeją, że środki zapobiegawcze skierowane do dzieci będą miały niewielki wpływ na ograniczenie przenoszenia SARS-CoV-2.

Na niewielki udział dzieci w rozprzestrzenianiu wirusa SARS-CoV-2 zwracają uwagę również autorzy prac poglądowych [18,19]. Pomimo rosnącej liczby dowodów poddających w wątpliwość istotną rolę dzieci w transmisji SARS-CoV-2, zdolność do przenoszenia wirusa przez najmłodsze grupy wiekowe jest niejasna i wymaga dalszych badań [20].

- [1] Cao, Shiyi, et al. „Post-lockdown SARS-CoV-2 nucleic acid screening in nearly ten million residents of Wuhan, China.” *Nature communications* 11.1 (2020): 1-7. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19802-w>
- [2] M. Gao, L. Yang, X. Chen, Y. Deng, S. Yang, H. Xu, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers *RespirMed*, 169 (2020) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611120301669>
- [3] <https://www.gov.uk/government/publications/sage-56-minutes-coronavirus-covid-19-response-10-september-2020/sage-56-minutes-coronavirus-covid-19-response-10-september-2020>
- [4] <https://www.cnbc.com/2020/06/08/asymptomatic-coronavirus-patients-arent-spreading-new-infections-who-says.html>
- [5] <https://www.cnbc.com/2020/06/09/who-scrambles-to-clarify-comments-on-asymptomatic-coronavirus-spread-much-is-still-unknown.html>
- [6] <https://web.archive.org/web/20210120083427/https://www.who.int/news/item/14-12-2020-who-information-notice-for-ivd-users>
- [7] La Scola, B. et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 39, 1059-1061 (2020). <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-03913-9>
- [8] Surkova, E., Nikolayevskyy, V. & Drobniewski, F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *The Lancet. Respiratory medicine* 8, 1167-1168 (2020).
- [9] Tsur, Adili, et al. "SARS-CoV-2 Epidemic in the Israeli Defense Force—Lessons Learned From Our RT-PCR Screening Policy." *Military Medicine* (2021). <https://academic.oup.com/milmed/advance-article/doi/10.1093/milmed/usab215/6283569>
- [10] Wang, Z. et al. Exposure to SARS-CoV-2 generates T-cell memory in the absence of a detectable viral infection. *Nature Communications* 12, 1724 (2021). <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22036-z>
- [11] Brandal, L.T. et al. Minimal transmission of SARS-CoV-2 from paediatric COVID-19 cases in primary schools, Norway, August to November 2020. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 26 (2021).
- [12] Ismail, S.A., Saliba, V., Lopez Bernal, J., Ramsay, M.E. & Ladhani, S.N. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. *The Lancet. Infectious diseases* 21, 344-353 (2021).
- [13] Macartney, Kristine, et al. "Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study." *The Lancet Child & Adolescent Health* 4.11 (2020): 807-816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758454/>
- [14] White, P., et al. "Children are safe in schools: a review of the Irish experience of reopening schools during the COVID-19 pandemic." *Public Health* 195 (2021): 158-160. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033350621001347>
- [15] Zimmerman KO, Akinboyo IC, Brookhart MA, Boutzoukas AE, McGann K, Smith MJ, et al. Incidence and Secondary Transmission of SARS-CoV-2 Infections in Schools. *Pediatrics*. 6892021;e2020048090. <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2021/01/06/peds.2020-048090.full.pdf>
- [16] <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e3.htm>
- [17] Soriano-Arandes, Antoni, et al. "Household SARS-CoV-2 transmission and children: a network prospective study." *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* (2021). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709135/>

- [18] Lee, Benjamin, and William V. Raszka. „COVID-19 transmission and children: the child is not to blame.” *Pediatrics* 146.2 (2020). <https://pediatrics.aappublications.org/content/146/2/e2020004879>
- [19] Lavine, Jennie S., Ottar Bjornstad, and Rustom Antia. "Vaccinating children against SARS-CoV-2." (2021). <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1197>
- [20] Gaythorpe, Katy AM, et al. "Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility." *Scientific Reports* 11.1 (2021): 1-14. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92500-9>

4. DRUGA TWARZ „100% SKUTECZNOŚCI” SZCZEPIONKI PFIZER/BONTECH

Oficjalnie podaje się, iż w badaniach klinicznych III fazy szczepionka przeciw COVID-19 firmy Pfizer jest w 100 proc. skuteczna u dzieci w wieku 12-15 lat [1]. Należy podkreślić, że owa skuteczność dotyczy biorców szczepionki, którzy w horyzoncie czasowym badania rozwinęliby objawy i zostali zdiagnozowani w kierunku COVID-19 (tzw. „skuteczność względna”) [2,3], a przecież wiadomo, że istotny odsetek nastolatków przez długi czas może nie mieć kontaktu z wirusem lub przejść infekcję bezobjawowo. Biorąc pod uwagę całą zaszczepioną w badaniu populację (tzw. „skuteczność bezwzględna”), efektywność preparatu jest na poziomie 1,62%, co oznacza, że należy zaszczepić 62 osoby, aby uniknąć jednego przypadku COVID-19 w horyzoncie czasowym tej próby klinicznej. Ta znacznie niższa wartość skuteczności bezwzględnej wynika z tego, że przeciętny nastolatek ma stosunkowo niskie prawdopodobieństwo diagnozy objawowego COVID-19, a wartość skuteczności bezwzględnej byłaby jeszcze niższa w przypadku ciężkiego przebiegu (de facto żaden ze zidentyfikowanych w badaniu klinicznym Pfizer/Biontech przypadków COVID-19 w grupie wiekowej 12-15 lat nie został zakwalifikowany jako ciężki[4]).

Warto zaznaczyć, że w warunkach rzeczywistych, tj. po wprowadzeniu produktu na rynek, bezwzględna skuteczność szczepionki może być jeszcze niższa, co miało miejsce w Izraelu[5]. W przeciwieństwie do kontrolowanych warunków badań klinicznych, w rzeczywistości skuteczność względna i bezwzględna szczepionki może być istotnie niższa, ponieważ mogą pojawić się nowe, uciekające przed odpowiedzią układu odpornościowego warianty wirusa, populacja docelowa programu szczepień nie odpowiada w pełni populacji z badania, rośnie grupa osób z odpornością nabytą naturalnie, a także z powodu wielu innych niekontrolowanych tak jak w próbie klinicznej czynników. Przedstawianie skuteczności szczepionki względnej z pominięciem informacji o skuteczności bezwzględnej jest lekceważeniem powszechnie przyjętych w medycynie zaleceń [a], co wpływa na interpretację skuteczności szczepionki przez potencjalnych biorców. Informacja o tym, że w określonym horyzoncie czasowym nastolatek poprzez szczepienie może zmniejszyć ryzyko rozwinęcia objawowego COVID-19 tylko o niespełna 2% jest zdecydowanie mniej optymistyczna niż obiecujące „100 % skuteczności”.

Przekazywana opinii publicznej informacja o „100% skuteczności” nie dotyczy hamowania transmisji, która w badaniu klinicznym nie była oceniana, a przecież deklarowanym celem szczepienia dzieci, młodzieży i młodych dorosłych jest nie tylko ochrona ich przed infekcją ale również (albo przede wszystkim) zmniejszenie ryzyka przeniesienia SARS-CoV-2 na osoby starsze. Chociaż niektóre dane są obiecujące, to naukowcy wciąż nie wiedzą, czy masowe szczepienia przeciwko COVID-19 będą wystarczająco skuteczne w zapobieganiu transmisji wirusa, w szczególności względem nowych mutacji [7-11]. Niestety, wedle dostępnych danych, obecne szczepionki przeciw COVID-19 nie zapewniają tzw. „odporności sterylnej” [12]. Oznacza to, że zaszczepione osoby mogą nadal zarazić się SARS-CoV-2, potencjalnie zachorować i potencjalnie przenosić wirusa na inne osoby. Dlatego zaszczepione osoby nie są zwolnione ze stosowania środków interwencji nefarmakologicznej (NPI), takich jak maski czy zachowanie dystansu. Co ważne, istnieją dowody na to, że „wariant Delta” SARS-CoV-2 zmienił się na tyle, że może uciec przed odpornością generowaną przez szczepionkę PfizerBioNTech [13].

Na przykład, wcześniejszy wariant „południowoafrykański” sprawił, że szczepionka AstraZeneca była skuteczna tylko w 10% [14]. Znaczącą redukcję skuteczności szczepionek przeciwko COVID-19 wykazano również wobec wariantów SARS-CoV-2 z mutacją w obrębie domeny wiążącej receptor (receptor binding domain, RBD) białka kolca [15-18]. Z nowymi wariantami na horyzoncie, które właściwie

nieuchronnie będą w stanie złamać odporność, rodzi się pytanie, czy potencjalne zagrożenia związane z obecnymi szczepionkami są warte minimalnej ochrony, jaką zapewnią w dłuższej perspektywie dzieciom, młodzieży i młodym dorosłym, w szczególności że skuteczność szczepionek może być istotnie zmienna w czasie. W latach 2008-2018 coroczna szczepionka przeciw grypie różniła się skutecznością względną od 19% do 60%, ze średnią 45%, częściowo ze względu na trudność w przewidzeniu, który szczep grypy stanie się powszechny w danym roku [19].

[a] King, Nicholas B., Sam Harper, and Meredith E. Young. "Use of relative and absolute effect measures in reporting health inequalities: structured review." *Bmj* 345 (2012). <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e5774.abstract>

[1] <https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C850813%2Cgrzegorz-cessak-badania-pokazuja-ze-szczepionka-pfizera-jest-w-100>

[2] Frenck Jr, Robert W., et al. "Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents." *New England Journal of Medicine* (2021). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107456>

[3] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

[4] <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendation-use-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-adolescents.html>

[5] Olliaro, Piero, Els Torreale, and Michel Vaillant. "COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness—the elephant (not) in the room." *The Lancet Microbe* (2021). <https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-52472100069-0/fulltext>

[6] King, Nicholas B., Sam Harper, and Meredith E. Young. "Use of relative and absolute effect measures in reporting health inequalities: structured review." *Bmj* 345 (2012). <https://www.bmj.com/content/bmj/345/bmj.e5774.full.pdf>

[7] Bleier, Benjamin S., Murugappan Ramanathan Jr, and Andrew P. Lane. „COVID-19 vaccines may not prevent nasal SARS-CoV-2 infection and asymptomatic transmission.” *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 164.2 (2021): 305-307 <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0194599820982633>

[8] Mallapaty, Smriti. „Can COVID vaccines stop transmission? Scientists race to find answers.” *Nature* (2021).

[9] Kustin, Talia, et al. „Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals.” *MedRxiv* (2021) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.06.21254882v1.full.pdf>

[10] Collier, Dami A., et al. „SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 escape from mRNA vaccine-elicited neutralizing antibodies.” *MedRxiv* (2021). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.19.21249840v3.full>

[11] Collier, Dami A., et al. „SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 sensitivity to mRNA vaccine-elicited, convalescent and monoclonal antibodies.” *medRxiv* (2021). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.19.21249840v4.full>

[12] Hansen, Torsten, et al. "First case of postmortem study in a patient vaccinated against SARS-CoV-2." *International Journal of Infectious Diseases* 107 (2021): 172-175. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221003647>

[13] Wall, Emma C., et al. "Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B. 1.617. 2 and B. 1.351 by BNT162b2 vaccination." *The Lancet* 397.10292 (2021): 2331-2333. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01290-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01290-3/fulltext)

[14] Madhi, S.A. et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England journal of medicine* 384, 1885-1898 (2021).

[15] Garcia-Beltran, W.F., Lam, E.C., St Denis, K., Nitido, A.D., Garcia, Z.H., Hauser, B.M., Feldman, J., Pavlovic, M.N., Gregory, D.J., Poznansky, M.C., et al. (2021). Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell* 2021 Mar 12 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>

- [16] Hoffmann, M., Arora, P., Groß, R., Seidel, A., Hörnich, B.F., Hahn, A.S., Krüger, N., Graichen, L., Hofmann-Winkler, H., Kempf, A., et al. (2021). SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell* 2021 Mar 20 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.036>
- [17] Wang, Z., Schmidt, F., Weisblum, Y., Muecksch, F., Barnes, C.O., Finkin, S., Schaefer-Babajew, D., Cipolla, M., Gaebler, C., Lieberman, J.A., et al. (2021). mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature* 592, 616-622.
- [18] Wu, K., Werner, A.P., Moliva, J.I., Koch, M., Choi, A., Stewart-Jones, G.B.E., Bennett, H., Boyoglu-Barnum, S., Shi, W., Graham, B.S., et al. (2021). mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>
- [19] Kesselheim, Aaron S., et al. "An Overview Of Vaccine Development, Approval, And Regulation, With Implications For COVID-19: Analysis reviews the Food and Drug Administration's critical vaccine approval role with implications for COVID-19 vaccines." *Health Affairs* 40.1 (2021): 25-32. <https://www.healthaffairs.org/doi/pdf/10.1377/hlthaff.2020.01620>

5. RYZYKO SZCZEPIEŃ JEST SŁABO POZNANE I MOŻE BYĆ ZBYT WYSOKIE

Z uwagi na niewielką i w dodatku niepewną korzyść ze szczepienia dzieci przeciwko COVID-19, na znaczeniu zyskują kwestie bezpieczeństwa i niedogodności związane z takim rodzajem profilaktyki. Należy podkreślić, że szczepionki są podawane zdrowym ludziom, a więc tolerancja na zdarzenia niepożądane, nawet te rzadkie, jest niska [1].

Analiza dostępnych danych klinicznych[2,3] w przeliczeniu na milion zaszczepionych nastolatków wskazuje, że dzięki tej profilaktyce zapobiegniemy ok 16 tysiącom objawowych przypadków COVID-19 (w ogromnej większości o przebiegu łagodnym i umiarkowanym), unikniemy kilkuset hospitalizacji (w większości prawdopodobnie łagodnych lub niezwiązanych z COVID-19) i co najwyżej kilku zgonów, ale narazimy ok 900 tysięcy dzieci na co najmniej jedną reakcję układową związaną z iniekcją preparatu (w większości przypadków krótkotrwała i łagodna), w tym 200 tysięcy rozwinie gorączkę powyżej 38 stopni, kilkaset tysięcy będzie odczuwało zmęczenie, ból głowy, dreszcze, ból mięśni lub stawów w stopniu przejściowo wpływającym na lub uniemożliwiającym codzienną aktywność. Ponadto, ponad 500 tysięcy nastolatków będzie wymagało zastosowania leków przeciwgorączkowych lub przeciwbólowych. Należy również podkreślić, że reakcje niepożądane związane ze szczepieniem przeciwko COVID-19 występują częściej w młodszych grupach wiekowych niż starszych [4,5], co dodatkowo działa na niekorzyść bilansu zysków i strat. Co więcej, profil bezpieczeństwa interwencji w warunkach rzeczywistych zazwyczaj wypada gorzej niż w kontrolowanych badaniach klinicznych [6].

Obok przejściowych reakcji układowych związanych z podaniem szczepionki występuje również ryzyko znanych i nieznanymi działaniami niepożądanymi. Wydaje się, że zdarzenia niepożądane związane z podaniem szczepionki przeciwko COVID-19 są stosunkowo rzadkie, ale można mieć wątpliwości czy wystarczająco rzadkie, aby ryzyko nie przewyższało niewielkiej korzyści ze szczepień dzieci przeciwko COVID-19. Wiele działań niepożądanych może wystąpić w przyszłości lub nie zostać wykryta, ponieważ zgłaszalność niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) jest prawdopodobnie niska. W 2007 roku CDC sfinansowało badanie przeprowadzone przez Harvard PilgrimHealthCare trwające przez trzy lata z udziałem 715 000 pacjentów, w którym stwierdzono, że „raportowanych jest mniej niż 1% zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniami” [7]. Niestety, na tle Europy standardy raportowania skutków ubocznych szczepionek w Polsce pozostawiają wiele do życzenia. Podczas gdy średnia europejska wynosi 127 indywidualnych zgłoszeń skutków ubocznych na 100 000 szczepień przeciwko COVID-19, to na przykład w Holandii rejestruje się 701 zgłoszeń na 100 000 szczepień, a w Polsce tylko 15 (!) zgłoszeń na 100 000 szczepień [8].

Z pewnością tak duża różnica nie wynika ze zróżnicowanej krajowej podatności na skutki uboczne. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami [8], pomimo niedoszacowanej zgłaszalności NOP, zestawienie skuteczności bezwzględnej szczepionek przeciwko COVID-19 z liczbą zgłaszanych skutków ubocznych do duńskiego rejestru Lareb [9], sugeruje podobny rząd wielkości ryzyka i korzyści wynikający z tej profilaktyki („*należy zaakceptować 4 śmiertelne i 16 poważnych skutków ubocznych na 100 000 szczepień, aby uratować życie 2–11 osób na 100 000 podanych szczepionek*”). Autorzy tego badania zasugerowali konieczność przemyślenia polityki związanej ze szczepieniami przeciwko COVID-19 na przykład poprzez proponowanie szczepień osobom, które są gotowe zaakceptować ryzyko i czują się bardziej zagrożone ze strony naturalnej infekcji niż szczepienia. Powyższe wnioski dotyczą ogółu szczepionej populacji i są tym bardziej niepokojące w odniesieniu do populacji pediatrycznej, gdzie ryzyko związane ze

szczepieniami przeciwko COVID-19 może być większe, a korzyści mniejsze. Niestety, publikacja [8] została wycofana pod głównym zarzutem braku związku przyczynowego między zdarzeniem zgłaszanym do rejestru a szczepieniem, autorzy publikacji jednak nie zgodzili się z decyzją redakcji [b]. To prawda, że nie ma udowodnionego związku przyczynowo skutkowego między szczepieniem a zdarzeniem niepożądanym zgłoszonym do bazy, ale zgłoszeń jest na pewno mniej niż w rzeczywistości [7], a po stronie korzyści ze szczepień nie uwzględnia się faktu, że wiele zgonów kwalifikowanych jako COVID-19 w praktyce jest związanych inną przyczyną [a].

Wydaje się, że na obecną chwilę nie ma również innego bardziej wiarygodnego sposobu, aby chociaż poglądowo ocenić rzeczywistą korzyść versus ryzyko programów szczepień przeciwko COVID-19. Niestety, obecnie nie wykonuje się rutynowo sekcji zwłok osób zmarłych w niedługim czasie od otrzymania szczepionki [c], wbrew rekomendacjom badaczy, którzy przeprowadzili taką autopsję [d]. Należy zatem uznać, że zgony wywołane szczepieniem są niedoszacowane, w szczególności u seniorów.

Dostępna dla dzieci szczepionka przeciwko COVID-19 opiera się na białku kolca (spike), które ma udokumentowane właściwości toksyczne, zarówno gdy jest elementem wirionu SARS-CoV-2, jak i bez komponentu wirusowego (w wyniku podania szczepionki białko kolca produkowane jest przez komórki osoby zaszczepionej). Seria ostatnich publikacji naukowych dostarcza dowodów na to, że białko kolca SARS-CoV-2 może być odpowiedzialne za przynajmniej część uszkodzeń, które występują w ciężkich przypadkach COVID-19 [11]. Dzieje się tak, ponieważ istnieje wiele komórek innych niż te w płucach i drogach oddechowych, które posiadają receptor białka kolca, znany jako receptor ACE2. Przed wszystkim płytki krwi i komórki wyściełające naczynia krwionośne mogą przejawiać wysoką ekspresję tego receptora. Sekcje zwłok wykonane u pacjentów, którzy zmarli z powodu ciężkiego COVID-19, ujawniły, że wolne białko kolca z SARS-CoV-2, a nie cały nienaruszony wirion, było odpowiedzialne za znaczne uszkodzenia w całym ciele [12].

Kiedy białko spike wiąże się z receptorami komórek gospodarza, może dojść do aktywacji układu dopełniacza [13], aktywacji i zlepiania płytek krwi [14,15], ekspresji białek odpowiedzialnych za śmierć komórek [12], nadprodukcji cytokin przez komórki układu krwionośnego (tzw. „burza cytokinowa”) [12,16], co spowoduje stan zapalny w obrębie naczyń krwionośnych [13] i/lub zakrzepicę [15]. Aktualnie jeszcze niedopuszczona do stosowania u dzieci szczepionka wektorowa, może powodować uszkodzenie układu naczyniowego przez białka kolca podobnie jak SARS-CoV-2, autorzy nazwali ten efekt „zespołem mimikry COVID-19 wywołanym przez szczepionkę” [17]. Ponadto białko kolca jest zdolne do dysocjacji na dwie mniejsze podjednostki (S1 i S2), które mogą przekroczyć barierę krew-mózg i powodować jego uszkodzenie [18]. Rzeczywiście, w mózgach ludzi zmarłych z powodu COVID-19, którzy prezentowali objawy ze strony układu nerwowego, stwierdzono obecność białka kolca, nie wykazano natomiast obecności całej nienaruszonej jednostki wirusa [19]. Warto zaznaczyć, że w pierwszym na ludziach badaniu szczepionki BNT162b1 (wcześniejszego prototypu szczepionki PfizerBioNTech BNT162b2 używanej obecnie), która kodowała podjednostkę S1 białka kolca wiążącego się z receptorami ACE2, liczba płytek krwi spadała po szczepieniu zarówno u młodych dorosłych, jak i osób starszych [20].

Według artykułu Seneffa i Nigha [10] potencjalne ciężkie i długoterminowe skutki uboczne szczepień przeciwko COVID-19 mogą obejmować patogenne torowanie, wieloukładową chorobę zapalną i autoimmunizację, reakcje alergiczne i anafilaksję, wzmocnienie zależne od przeciwciał, aktywację utajonych infekcji wirusowych, neurodegenerację i choroby prionowe, pojawienie się nowych wariantów SARS-CoV-2, integrację genu białka kolca z ludzkim DNA.

Raport firmy Pfizer/Biontech [21] przekazany rządowi japońskiemu, na który powołano się w artykule opublikowanym w *British Medical Journal* [22], zawiera dane dotyczące biodystrybucji nanocząstek lipidów wykorzystanych do wprowadzania (transfekcji) mRNA do komórek osoby zaszczepionej przeciwko COVID-19. Wykorzystana w tych testach „imitacja szczepionki” krążyła we krwi i trafiała do takich miejsc, jak śledziona, wątroba, jajniki, nadnercza i szpik kostny, jądra, płuca, jelita, nerki, tarczyca, przysadka mózgową, macica, inne. W tym kontekście warte rozważenia jest nie tylko ryzyko autoimmunizacji związane z odkładaniem się nanomateriałów lipidowych w różnych narządach, ale biorąc pod uwagę potencjalną toksyczność białka kodowanego przez mRNA, należy również ocenić potencjał uszkodzenia narządów i tkanek w wyniku krążącego materiału szczepionkowego [23].

Ocena 13 pracowników ochrony zdrowia pod kątem obecności białka kolca we krwi po otrzymaniu szczepionki Moderna (szczepionka mRNA z zasadniczo identyczną technologią jak Pfizer/BioNTech) wykazała krążące we krwi białko kolca u 3 z 13 osób oraz łączący się z receptorem ACE fragment białka spike u 11 z 13 osób [24]. Białko kolca można było wykryć we krwi do dwóch tygodni po szczepieniu u większości osobników i 28 dni po szczepieniu w jednym przypadku. Białko krążące nawet w niskim stężeniu przez okres do dwóch lub więcej tygodni może z czasem gromadzić się na komórkach, ponieważ krew stale przepływa przez tkanki ciała. Badania biodystrybucji potwierdzają, że białko kolca może być potencjalnie skoncentrowane w wielu tkankach, czego nie da się ustalić na podstawie analizy samej krwi [23]. Pojawily się również doniesienia wskazujące, że mRNA można wykryć nawet w mleku matki po szczepieniu [25]. Białka krążące we krwi zwykle są zągęszczane w mleku matki. W amerykańskiej bazie VAERS można znaleźć raporty zdarzeń u niemowląt doświadczejących krwawienia z przewodu pokarmowego po karmieniu piersią przez matkę, która otrzymała szczepionkę przeciwko COVID-19 [23]. Niewątpliwie, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań w celu oceny biodystrybucji białek kolca w organizmie człowieka po szczepieniu [22], ale to powinno mieć miejsce przed uruchomieniem programów masowej immunizacji.

W szczepionkach przeciwko COVID-19 stosowany jest PEG, związek stosowany jako substancja pomocnicza w lekach i uznany za rzadką, „ukrytą” przyczynę reakcji IgE-zależnych i nawracającej anafilaksji [26]. Obecność lipidu PEG 2000 w szczepionkach mRNA wzbudziła obawy, że ten składnik może być powiązany z anafilaksją. Jak dotąd żadna inna szczepionka zawierająca PEG jako substancję czynną nie była szeroko stosowana. Wydaje się, że ryzyko uczulenia jest większe w przypadku leków do iniekcji zawierających PEG o wyższej masie cząsteczkowej. W opisach przypadków odnotowano anafilaksję związaną z preparatami jelitowymi zawierającymi PEG 3350 do PEG 4000 [27,28]. Dodanie PEG do nanocząstek lipidowych zapobiega ich strawieniu przez komórki w całym organizmie, zwłaszcza przez komórki układu odpornościowego, które ograniczyłyby dystrybucję ładunku mRNA [29,30]. Dodanie PEG do nanocząstek lipidowych zostało okrzyknięte przełomem, ponieważ „efekt ten jest znacznie większy niż obserwowany wcześniej w przypadku konwencjonalnych liposomów i wiąże się z ponad 5-krotnym wydłużeniem czasu krążenia liposomów we krwi” [29]. Prawdopodobnie usunięcie PEG ze szczepionki pozostanie substancji czynnej tylko w miejscu wstrzyknięcia i zapewniłoby bardziej kontrolowaną odpowiedź immunologiczną [23].

Niektórzy naukowcy sugerowali, że białko kolca SARS-CoV-2 może składać się z fragmentów bardzo podobnych do białek w naszym organizmie [31]. Jeśli to się potwierdzi, to odporność na białko kolca może teoretycznie prowadzić do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Dotychczas wykazano istnienie reakcji krzyżowej między przeciwciałami indukowanymi przeciwko białku kolca a kilkoma białkami gospodarza [32]. Choroby autoimmunologiczne mogą rozwijać się latami, zanim objawy

staną się widoczne [33,34]. Ponadto, szeroka dystrybucja szczepionki mRNA w organizmie implikuje inne mechanizmy, które mogą prowadzić do choroby autoimmunologicznej opisane w [23].

Niedawno w Izraelu zaistniały podejrzenia o związku między szczepionkami COVID-19 a zapaleniem mięśnia sercowego (myocarditis) u dzieci i młodych dorosłych [34]. Rzeczywiście, ten potencjalny związek jest aktywnie badany przez Europejską Agencję Leków [35], a także przez CDC w USA [36]. Według wstępnych raportów [36] poszczepienne przypadki myocarditis wśród dzieci i młodych dorosłych występują rzadko, ale nawet pomimo niskiej zgłaszalności jest ich wielokrotnie więcej niż przewidywano, w szczególności u osób płci męskiej w wieku 12-24 lata (większość przypadków zapalenia serca wystąpiła w ciągu 4 dni od podania preparatu). Zdaniem Association of American Physicians and Surgeons poszczepienne zapalenie osierdzia u zdrowych młodych osób może być trudne do wykrycia, a wczesna diagnoza i leczenie są istotne w zapobieganiu długotrwałych uszkodzeń [37]. Potencjalny mechanizmy zapalenia mięśnia sercowego po szczepieniu opartym na mRNA może polegać na nieswoistej wrodzonej odpowiedzi zapalnej lub mechanizmie mimikry molekularnej między wirusowym białkiem kolca a nieznanym białkiem serca [38].

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, w oczekiwaniu na publikację długoterminowych danych dotyczących konsekwencji zapalenia mięśnia sercowego związanego ze szczepionką mRNA przeciwko COVID-19 sugeruje się powstrzymanie od uprawiania sportów wyczynowych przez okres 3-6 miesięcy z ponowną oceną przed rozpoczęciem tej aktywności [39]. Do bazy VAERS [40] zgłoszono ponad 5 tysięcy przypadków bólu w klatce piersiowej i kilkaset przypadków zapalenia mięśnia sercowego na 129 milionów osób w pełni zaszczepionych [38], nie wiadomo jednak ile takich zdarzeń nie zaraportowano oraz jakie będzie długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe wśród zaszczepionej populacji dzieci i młodych dorosłych. Ponieważ szczepionki są podawane zdrowym ludziom, co do zasady istnieje niska tolerancja na zdarzenia niepożądane, nawet te rzadkie [1], co potwierdzają wcześniejsze doświadczenia. Na przykład rok po wprowadzeniu szczepionki MMRV w 2006 roku, po podaniu około 43 000 dawek, VaccineSafetyDatalink wykrył możliwość jednego dodatkowego napadu gorączkowego na 2000 dzieci zaszczepionych MMRV. Doprowadziło to do zmiany zaleceń krajowych, które usunęły preferencję dla szczepionki MMRV w stosunku do oddzielnych szczepionek MMR i ospy wietrznej [19].

W ciągu roku od wprowadzenia szczepionki Rotashield do bazy VAERS zgłoszono 15 przypadków wgłobienia. Bardziej systematyczne badanie z wykorzystaniem VaccineSafetyDatalink wykazało, że szczepionka Rotashield wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wgłobienia u niemowląt. Amerykański Komitet Doradczy ds. Praktyk Szczepień (ACIP) głosował 22 października 1999 r. za zaprzestaniem stosowania szczepionki Rotashield u niemowląt ze względu na związek między szczepionką a wgłobieniem [41]. Tym bardziej zatem dziwi fakt, że pomimo ewidentnego związku i wyraźnie podwyższonego ryzyka zapalenia mięśnia sercowego po szczepionce mRNA Pfizer/Biontech program szczepień dzieci przeciwko COVID-19 nie został wstrzymany.

Wiele obaw budzi możliwość wystąpienia nieznanymi poważnych długoterminowych zdarzeń niepożądanych, na przykład związanych z płodnością i wpływem na potomstwo, które mogą ujawnić się dopiero przystaraniu się i/lub po poczęciu dziecka [23]. Dotychczas do bazy VAERS zgłoszono kilkadziesiąt samoistnych poronień po szczepieniu przeciwko COVID-19, ale wstępne ustalenia dotyczące bezpieczeństwa szczepionki mRNA przeciwko COVID-19 u kobiet w ciąży nie wykazały „wyraźnych sygnałów bezpieczeństwa”, przy czym autorzy podkreślają konieczność dalszej oceny wpływu szczepienia przeciwko COVID-19 na matkę, ciążę, noworodka i dzieciństwo, w tym we wcześniejszych stadiach ciąży i w okresie przed poczęciem

[42]. Wynika z tego, że program szczepień przeciwko COVID-19 realizowany jest w populacji dzieci i dorosłych w wieku rozrodczym bez upewnienia się co do braku wpływu na powyższe.

[a] Pulla, Priyanka. "What counts as a covid-19 death?." *bmj* 370 (2020).
<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2859>

[b] <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/7/729/htm>

[c] <https://www.wnd.com/2021/07/dying-post-vaccine-autopsies/>

[d] Hansen, Torsten, et al. "First case of postmortem study in a patient vaccinated against SARS-CoV-2." *International Journal of Infectious Diseases* 107 (2021): 172-175.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221003647>

[1] Avorn J, Kesselheim AS. Upis down—pharmaceutical industry caution vs. federal acceleration of Covid-19 vaccine approval. *N Engl J Med.* 2020 Sep 15

[2] <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html#persons-12-15yrs>

[3] Frenck Jr, Robert W., et al. "Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents." *New England Journal of Medicine* (2021).
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107456>

[4] Castells, Mariana C., and Elizabeth J. Phillips. "Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines." *New England Journal of Medicine* 384.7 (2021): 643-649.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>

[5] Bae, Seongman, et al. "Adverse reactions following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and BNT162b2 vaccine for healthcare workers in South Korea." *Journal of Korean medical science* 36.17 (2021). <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2021.36.e115>

[6] Seruga, Bostjan, et al. "Under-reporting of harm in clinical trials." *The Lancet Oncology* 17.5 (2016): e209-e219 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204516001522>

[7] Ross Lazarus et al., *Electronic Support for Public Health—Vaccine Adverse Event Reporting System (ESP:VAERS)* (Rockville, MD: The Agency for Healthcare Research and Quality, prepared by Harvard Pilgrim HealthCare, Inc., 2010), 6,
<https://healthit.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf>

[8] Walach, Harald, Rainer J. Klement, and Wouter Aukema. "The Safety of COVID-19 Vaccinations—We Should Rethink the Policy." *Vaccines* 9.7 (2021): 693. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/7/693/htm>

[9] <https://www.lareb.nl/coronameldingen>

[10] Seneff, Stephanie, and Greg Nigh. "Worse Than the Disease? Reviewing Some Possible Unintended Consequences of the mRNA Vaccines Against COVID-19." *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2.1 (2021): 38-79.
<https://ijvtpr.com/index.php/IJVTPr/article/view/23>

[11] Lei, Y. et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation research* 128, 1323-1326 (2021).
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>

[12] Magro, C.M. et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Annals of diagnostic pathology* 50, 151645 (2021).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S109291342030191X>

[13]. Yu, J. et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood* 136, 2080-2089 (2020).
<https://ashpublications.org/blood/article/136/18/2080/463611/Direct-activation-of-the-alternative-complement>

[14] Zhang, S. et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 13, 120 (2020). <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00954-7>

- [15] Grobbelaar, L.M. et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. *medRxiv*, 2021.2003.2005.21252960 (2021). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.05.21252960v1>
- [16] Hsu, A.C.-Y. et al. SARS-CoV-2 Spike protein promotes hyper-inflammatory response that can be ameliorated by Spike-antagonistic peptide and FDA-approved ER stress and MAP kinase inhibitors *in vitro*. *bioRxiv*, 2020.2009.2030.317818 (2020). <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.30.317818v1.abstract>
- [17] Kowarz, Eric, et al. "Vaccine-Induced Covid-19 Mimicry" Syndrome: Splice reactions within the SARS-CoV-2 Spike open reading frame result in Spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines." (2021). <https://www.researchsquare.com/article/rs-558954/v1>
- [18] Rhea, E.M. et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nature neuroscience* 24, 368-378 (2021). <https://www.nature.com/articles/s41593-020-00771-8>
- [19] Nuovo, G.J. et al. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. *Annals of diagnostic pathology* 51, 151682 (2021).
- [20] Li, J. et al. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 BNT162b1 mRNA vaccine in younger and older Chinese adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 study. *Nature Medicine* (2021). <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01330-9>
- [21] Pfizer. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 Yakubutsudōtaishiken no gaiyō bun [summary of pharmacokinetic studies]. https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf#page=16
- [22] Doshi, P. Covid-19 vaccines: In the rush for regulatory approval, do we need more data? *BMJ* 373, n1244 (2021). <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1244>
- [23] https://www.canadiancovidcarealliance.org/wp-content/uploads/2021/06/2021-06-15-children_and_covid-19_vaccines_full_guide.pdf
- [24] Ogata, A.F. et al. Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. *Clinical Infectious Diseases* (2021).
- [25] Low, JiaMing, et al. "BNT162b2 vaccination induces SARS-CoV-2 specific antibody secretion into human milk with minimal transfer of vaccine mRNA." *medRxiv* (2021). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.27.21256151v1.full.pdf>
- [26] Stone Jr, Cosby A., et al. „Immediate hypersensitivity to polyethyleneglycols and polysorbates: more common than we have recognized.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7.5 (2019): 1533-1540.
- [27] Stone Jr, Cosby A., et al. „Immediate hypersensitivity to polyethyleneglycols and polysorbates: more common than we have recognized.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7.5 (2019): 1533-1540.
- [28] Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct 1;S2213-2198(20)31007-2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.029. Epub ahead of print. PMID: 33011299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011299/>
- [29] Papahadjopoulos, D. et al. Sterically stabilized liposomes: improvements in pharmacokinetics and antitumor therapeutic efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 11460-11464 (1991).
- [30] Gabizon, A. & Martin, F. Polyethyleneglycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours. *Drugs* 54 Suppl 4, 15-21 (1997).
- [31] Kanduc, D. & Shoenfeld, Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunologic Research* 68, 310-313 (2020).
- [32] Vojdani, A. & Kharratian, D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clinical Immunology* (Orlando,

Fla.) 217, 108480 (2020).

[33] Tsatsakis AM, Docea AO, Calina D, Buga AM, Zlatian O, Gutnikov S, Kostoff RN and Aschner M: Hormeticneuro-behavioraleffects of lowdosedtoxicchemicalmixtures in real-life risksimulation (RLRS) in rats. *Food ChemToxicol.* 125:141–149. 2019

[34] Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E and Shoenfeld Y: Vaccines and autoimmunity. *Nat RevRheumatol.* 5:648–652. 2009

[34] <https://www.ctvnews.ca/health/coronavirus/israel-sees-probable-link-between-pfizer-vaccine-and-myocarditis-cases-1.5453006>

[35] <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis>

[36] <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

[37] <https://aapsonline.org/covid-19-should-you-protect-your-heart-if-you-get-the-shot/>

[38] Larson, Kathryn F., et al. "Myocarditisafter BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination." *Circulation* (2021).

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913>

[39] Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, et al. Management of AcuteMyocarditis and ChronicInflammatoryCardiomyopathy: AnExpertConsensusDocument. *CircHeartFail.* 2020;13:e007405

[40] www.wonder.cdc.gov/vaers.html

[41] <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

[42] Shimabukuro, Tom T., et al. "Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccinesafety in pregnantpersons." *New England Journal of Medicine* 384.24 (2021): 2273-2282
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882218/>

6. PROGRAM SZCZEPIEŃ PRZECIWKO COVID-19 TO EKSPERYMENT MEDYCZNY

Chociaż koncepcja szczepionek mRNA pojawiła się już w 1990 roku, to przed pandemią COVID-19 taka technologia immunizacji nigdy wcześniej nie była wdrożona na rynek do masowego zastosowania u ludzi. W 2012 r. szczepionki mRNA swoiste wobec grypy i RSV były analizowane w badaniach przedklinicznych, w 2017 r. odbył się pierwszy test koncepcyjnej szczepionki mRNA na raka, a pierwsza w historii próba kliniczna fazy I szczepionki mRNA miała miejsce dopiero w 2020 r. i dotyczyła szczepienia przeciwko COVID-19 [1].

Pomimo ogłoszenia przez firmę Pfizer osiągnięcia wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych w toku fazy III badań klinicznych [2], opublikowania wyników [3] oraz warunkowego dopuszczenia szczepionki na rynek przez organizacje ds. zdrowia [4], aktualne programy szczepień przeciwko COVID-19 należy uznać za eksperyment medyczny z przyczyn podanych poniżej.

Po pierwsze, badanie fazy III nad skutecznością i bezpieczeństwem szczepionki Pfizer/Biontechnie zakończyło się. Zgodnie z komunikatem [5], oryginalnym protokołem [6], opublikowanym badaniem [3] i ocenami agencji regulatorowych [7] uczestnicy badania powinni być obserwowani jeszcze przez łącznie dwa lata od przyjęcia drugiej dawki preparatu. W rejestrze badań klinicznych [8] widnieje informacja, że szacunkowo badanie zakończy się dopiero 2 maja 2023 (na dzień 01.07.2021 ostatnia aktualizacja informacji w rejestrze miała miejsce 1 czerwca 2021 r.). Są tam również wymienione punkty końcowe badania, których okresy obserwacji wykraczają poza ramy czasowe analiz, na podstawie których preparat warunkowo dopuszczono na rynek. Ponadto w charakterystyce produktu leczniczego Comirnaty wskazano, że dopiero w grudniu 2023 r. zostanie przedłożony przez podmiot odpowiedzialny raport końcowy z badania klinicznego fazy III w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa tego produktu [9]. Pierwszego kwietnia 2021 r. firma Pfizer opublikowała kolejny komunikat z aktualizacją wyników skuteczności i bezpieczeństwa z okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy i dla populacji >16 r.ż., wyniki jednak nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie [10]. Powyższe informacje niezbitnie świadczą o tym, że faza III próby klinicznej jest w toku, a skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało potwierdzone w dłuższych okresach obserwacji. Bez tej wiedzy udział w programie szczepień należy uznać za „eksperymentalny”, w szczególności że większość dotychczas przeprowadzonych badań fazy III dla szczepionek innych niż przeciwko COVID-19 obejmowała dużą liczbę pacjentów i trwała od 1 do 2 lat [11]. W momencie przyznania szczepionce Pfizer/Biontech zezwolenia na zastosowanie warunkowe u dzieci, dla większości uczestników badania klinicznego agencje regulatorowe dysponowały danymi dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności z okresu obserwacji wynoszącego tylko jeden lub dwa miesiące.

Po drugie, warunkowe/przyspieszone dopuszczenie produktu do stosowania opiera się na wątpliwej podstawie, tj. w sytuacji zagrożenia zdrowia publicznego ciało regulatorowe musi na podstawie dostępnych krótkookresowych danych klinicznych po prostu wierzyć, że „znane i potencjalne korzyści przewyższają znane i potencjalne ryzyko” [12,13]. W tym miejscu należy przypomnieć, że ryzyko związane z COVID-19 w przypadku dzieci i młodych dorosłych jest niskie.

Po trzecie, czas potrzebny na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek trwa zwykle 4-10 lat i obejmuje dokładne testy in vitro, badania przedkliniczne (na zwierzętach), a następnie sekwencyjne próby kliniczne (na ludziach, fazy 1, 2 i 3). Natomiast szczepionki przeciwko COVID-19 zostały opracowane i ocenione pod kątem

bezpieczeństwa i skuteczności w czasie krótszym niż jeden rok. Oznaczało to, że analizowano tylko krótkoterminowe scenariusze.

Po czwarte, badanie kliniczne trwało zbyt krótko oraz obejmowało zbyt małą liczbę uczestników, aby wykryć rzadziej występujące skutki uboczne. Przykładem może być myocarditis, które nie ujawniło się w badaniach klinicznych [14], a także problemy takie jak wstrząs anafilaktyczny (osoby z historią alergii zostały wykluczone z wczesnych badań klinicznych) i potencjalnie śmiertelne przypadki zakrzepicy, które nie zostały zidentyfikowane, dopóki większość eksperymentalnych szczepionek COVID-19 nie była szeroko stosowana w społeczeństwach [15,16]. Kolejny przykład to kampania szczepień przeciwko pandemii świńskiej grypy w 2009 r. w Finlandii i Szwecji, która przyczyniła się do wielu przypadków narkolepsji (152 w samej Finlandii) [a-d]. Przyczyną choroby była homologia między cząsteczką receptora 2 ludzkiej hipokretyny (inaczej oreksyny) a białkami obecnymi w szczepionce [e]. Ustalono to poprzez wykrycie krzyżowo reaktywnych przeciwciał w surowicy pacjentów, u których wystąpiła narkolepsja po szczepieniu przeciwko H1N1 w Europie. W próbie klinicznej fazy III nie wystąpiły żadne zgony [3], ale w ulotce szczepionki firmy Pfizer widnieje informacja, że „poważne zdarzenia niepożądane od pierwszej dawki do 30 dni po drugiej dawce w trwającym okresie obserwacji zgłosiło 0,4% biorców szczepionki i 0,1% otrzymujących placebo” [17]. Aby dostarczyć rozstrzygających dowodów, należałoby zbadać znacznie większą liczbę nastolatków, ale te ograniczone dane sugerują, że ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych mogło być o 0,3% wyższe w grupie zaszczepionej (nieistotne statystycznie w tak małej próbie). W przeliczeniu na milion zaszczepionych dzieci to daje 3000 poważnych zdarzeń niepożądanych, przy czym należy podkreślić, że profil bezpieczeństwa interwencji badanej w ramach badań klinicznych wypada zazwyczaj lepiej niż w rzeczywistości.

Po piąte, badanie zostało „odślepienie”, co oznacza, że nie będzie już grupy placebo. Innymi słowy, rygorystyczna ocena bezpieczeństwa w kontekście dobrze kontrolowanego badania klinicznego nie jest już możliwa i należy w większym stopniu polegać na systemach nadzoru już po wdrożeniu szczepionek. To stanowi ogromne wyzwanie, ponieważ niepewna jest zarówno liczba zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepionką, jak i występowanie danego zdarzenia ogólnie w populacji (tło). Co więcej, niezwykle trudno jest definitywnie udowodnić, że zdarzenie jest spowodowane (a nie tylko związane czasowo) szczepieniem [18,19].

Po szóste, na podstawie wyników testu biodystrybucji [20] należałoby wymagać dalszych badań w celu oceny wpływu krótko- i długoterminowego na większą liczbę tkanek zanim szczepionka zostanie dopuszczona do powszechnego użytku, zwłaszcza u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku reprodukcyjnym. Biodystrybucja białka kolca, które jest tworzone przez komórki zaszczepionego organizmu, powinna być dokładnie zmapowana oraz oceniona na co najmniej dwóch modelach zwierzęcych, z których jeden nie jest modelem gryzoni, ponieważ gryzonie mają znacznie niższy poziom powinowactwa wiązania receptora ACE2 (receptor dla białka kolca SARS-CoV-2) niż ludzie i w rezultacie wpływ białka kolca może zostać niedoszacowany. Następnie dystrybucja białka kolca u ludzi powinna być oceniona na niewielkiej próbie w badaniu klinicznym fazy 1. W przedstawionym raporcie dot. biodystrybucji znajduje się jednak niepokojący zapis, że „nie przeprowadzono tradycyjnych badań farmakokinetycznych lub biodystrybucji dla tej szczepionki (BNT162b2). Jeśli po raz pierwszy taka innowacyjna technologia szczepionek została wprowadzona do szerokiej dystrybucji wśród ludzi, a japońskie dane dotyczące biodystrybucji wykazały dowody na rozległe rozprzestrzenianie się materiału imitującego szczepionkę w organizmie biorcy [18,20], to należy zapytać, dlaczego ten eksperymentalny preparat został dopuszczony do stosowania bez wcześniejszego przeprowadzenia kluczowego badania biodystrybucji [18].

- [a] Partinen, Markku, et al. "Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland." *PloS one* 7.3 (2012): e33723. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033723>
- [b] Medical Products Agency (Läkemedelsverket) (2010) The MPA investigates reports of narcolepsy in patients vaccinated with Pandemrix. Available: <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2010/The-MPA-investigates-reports-of-narcolepsy-in-patients-vaccinated-with-Pandemrix/>. Accessed 2012 Feb 23.
- [c] WHO (2010) Pandemrix vaccine and cases of narcolepsy. Available: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pandemrix_narcolepsy/en/. Accessed 2012 Feb 23.
- [d] THL (2010) National Institute for Health and Welfare recommends discontinuation of Pandemrix vaccinations. Finnish National Institute for Health and Welfare website. Available: http://www.thl.fi/en_US/web/en/pressrelease?id=22930. Accessed 2012 Feb 23.
- [e] Ahmed, Syed Sohail, et al. „Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2.” *Science translational medicine* 7.294 (2015): 294ra105-294ra105
- [1] Xu, Shuqin, et al. "mRNA vaccine era—Mechanisms, drug platform and clinical prospect." *International Journal of Molecular Sciences* 21.18 (2020): 6582. https://www.mdpi.com/ijms/ijms-21-06582/article_deploy/html/images/ijms-21-06582-g001.png
- [2] <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
- [3] Frenck Jr, Robert W., et al. "Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents." *New England Journal of Medicine* (2021). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107456>
- [4] <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-first-authorization-european>
- [5] <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
- [6] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf
- [7] <https://www.fda.gov/media/144245/download>
- [8] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>
- [9] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pl.pdf
- [10] <https://edition.cnn.com/2021/04/01/health/pfizer-covid-vaccine-efficacy-six-months-bn/index.html>
- [11] Kesselheim, Aaron S., et al. "An Overview Of Vaccine Development, Approval, And Regulation, With Implications For COVID-19: Analysis reviews the Food and Drug Administration's critical vaccine approval role with implications for COVID-19 vaccines." *Health Affairs* 40.1 (2021): 25-32. <https://www.healthaffairs.org/doi/pdf/10.1377/hlthaff.2020.01620>
- [12] Avorn J, Kesselheim AS. Up is down—pharmaceutical industry caution vs. federal acceleration of Covid-19 vaccine approval. *N Engl J Med*. 2020 Sep 15. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2029479>
- [13] https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans/how-are-vaccines-developed-authorized-and-put-market_en#approving-the-vaccines-in-the-eu
- [14] Larson, Kathryn F., et al. "Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination." *Circulation* (2021). <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913>
- [15] Blumenthal, K.G. et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *Jama* 325, 1562-1565 (2021). <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2777417>
- [16] Selvaraj, G., Kaliyamurthi, S., Peslherbe, G.H. & Wei, D.Q. Are the Allergic Reactions of COVID-19 Vaccines Caused by mRNA Construct or Nanocarriers? *Immunological Insights*. Interdisciplinary

- sciences, computational life sciences 13, 344-347
(2021).<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12539-021-00438-3>
- [17] <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14471>
- [18] https://www.canadiancovidcarealliance.org/wp-content/uploads/2021/06/2021-06-15-children_and_covid-19_vaccines_full_guide.pdf
- [19] Doshi, P. Covid-19 vaccines: In the rush for regulatory approval, do we need more data? *BMJ* 373, n1244 (2021).
<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1244><https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1244>
- [20] Pfizer. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 Yakubutsudōtaishiken no gaiyō bun [summary of pharmacokinetic studies]https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf#page=16

7. SPRZECIW ŚRODOWISK NAUKOWYCH

Wielu naukowców wyraziło swoje wątpliwości w zakresie szczepień dzieci przeciwko COVID-19 na łamach czasopism naukowych takich jak British Medical Journal [1] oraz The Lancet [2]. Warto również odnotować, że Narodowa Rada Zdrowia w Danii i Duńskie Towarzystwo Pediatryczne nie zdecydowały się na zalecenie szczepień dla dzieci w wieku 12-15 lat [3], a niemiecki komitet doradczy ds. szczepień (STIKO) nie zaleca stosowania szczepionki osobom w wieku 12-17 lat spoza grup ryzyka [4]. Szczepieniom dzieci < 16 r.ż. sprzeciwiła się również niezależna i zrzeszająca lekarzy Publiczna Rada Kryzysowa w Izraelu [5]. Dyrektor niezależnej firmy zajmującej się badaniami medycznymi (The Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd), której pracownicy naukowcy są autorami prestiżowych przeglądów publikowanych w Cochrane Collaboration, po analizie działań niepożądanych zgłoszonych do Systemu „Yellow Card” w Wielkiej Brytanii uznał, że stopień zachorowalności i śmiertelności związany ze szczepionkami przeciwko COVID-19 jest bezprecedensowy i wezwał do zaprzestania programu szczepień do czasu przeprowadzenia pełnej i niezależnej analizy bezpieczeństwa [6]. Otwarte listy do Prezydenta i Rządu RP w sprawie bezpieczeństwa szczepionek przeciwko COVID-19 kierowali również polscy lekarze i naukowcy [7,8].

W poradniku naukowym Canadian COVID Care Alliance przedstawiono uzasadnione obawy naukowe dotyczące szczepionek COVID-19 i wezwano do zaprzestania wdrażania programu szczepień dla dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku rozrodczym oraz do wymagania od producentów przeprowadzenia odpowiednich badań biodystrybucji i bezpieczeństwa, a następnie przeprowadzenia dokładnej ponownej oceny ryzyka COVID-19 w porównaniu z ryzykiem związanym z tymi eksperymentalnymi szczepionkami [9].

[1] Lavine, Jennie S., Ottar Bjornstad, and Rustom Antia. "Vaccinating children against SARS-CoV-2." (2021). <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1197>

[2] Obaro, Stephen. "COVID-19 herd immunity by immunisation: are children in the herd?." The Lancet Infectious Diseases 21.6 (2021): 758-759. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00212-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00212-7/fulltext)

[3] <https://ugeskriftet.dk/nyhed/formand-paediaterne-vi-mangler-viden-kunne-vaccinere-yngre-teenagere>

[4] <https://www.euronews.com/2021/06/10/us-health-coronavirus-germany-biontech>

[5] <https://www.pecc.org.il/docs/vacunder16eng.pdf>

[6] https://b3d2650e-e929-4448-a527-4eeb59304c7f.filesusr.com/ugd/593c4f_b2acdef3774b4e9ca06e9fae526fd5cd.pdf

[7] https://b3d2650e-e929-4448-a527-4eeb59304c7f.filesusr.com/ugd/593c4f_b2acdef3774b4e9ca06e9fae526fd5cd.pdf

[8] <https://instytutprawobywatelskich.pl/trzy-pytania-do-ministra-zdrowia-w-sprawie-bezpieczenstwa-i-skuteczności-szczepień-na-sars-cov-2/>

[9] https://www.canadiancovidcarealliance.org/wp-content/uploads/2021/06/2021-06-15-children_and_covid-19_vaccines_full_guide.pdf