


**Piotr Rieske**

---

Uniwersytet Medyczny w Łodzi,  
Katedra Biologii Medycznej, Zakład Biologii Nowotworów

 [orcid.org/0000-0002-2970-0970](https://orcid.org/0000-0002-2970-0970)

## Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa szczepień ze skutecznością i bezpieczeństwem terapii przeciwko COVID-19

---

**Słowa kluczowe:** COVID-19, SARS-CoV-2, NOP, terapie przeciw COVID-19, szczepienia przeciw COVID-19

*Konflikt interesów. Autor jest członkiem międzynarodowego zespołu opracowującego terapię przeciw COVID-19 i innym chorobom wirusowym. Terapia ta nie została opisana w rozdziale.*

Celem rozdziału jest przedstawienie – na podstawie dostępnej literatury – skuteczności i bezpieczeństwa (zagrożeń związanych z NOP-ami) szczepień przeciwko COVID-19. W rozdziale bazowano na kilkuset artykułach głównie z czasopism z największym współczynnikiem wpływu (IF powyżej 10). Skuteczność i bezpieczeństwo szczepień porównano ze skutecznością i bezpieczeństwem (możliwością wystąpienia efektów ubocznych) terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z COVID-19.

Szczepienia są skuteczne w zakresie ochrony przed hospitalizacją i śmiercią. Do połowy listopada 2021 roku w europejskim regionie WHO szczepienia uratowały około pół miliona osób przed śmiercią, a kilka milionów przed hospitalizacją. Do marca 2022 roku liczba uratowanych zdecydowanie wzrosła. Natomiast w tym samym czasie w Europie

doszło do maksymalnie kilkuset zgonów, co do których istnieje uzasadnione podejrzenie, że szczepienie przeciwko COVID-19 się do nich przyczyniło.

Większość zgłoszonych osób z podejrzeniem groźnych NOP-ów i potwierdzonymi NOP-ami nie wymagała długotrwałej hospitalizacji.

Testy diagnostyczne wykazały typowe dla szybkiej diagnostyki mankamenty. Pozwoliły one jednak na postawienie prawidłowej diagnozy w około 95% przypadków z objawami. Pozwoliły również ustalić w przybliżeniu, jaki jest zakres ochrony szczepień.

Leczenie przyczynowe pacjentów z COVID-19 jest bardzo trudne, ponieważ leki przeciwwirusowe działają tylko przez kilka dni od wystąpienia objawów oraz wykazują efekty uboczne.

Bez szczepień powrót do wolności społecznej sprzed marca 2020 roku trwałby znacznie dłużej. COVID-19 powinien nauczyć nas wszystkich, jak poradzić sobie z kolejnym takim problemem. Może tak się stać, jeśli wszyscy wyciągniemy wnioski z popełnionych błędów. Opracujemy lepsze metody szybkiego testowania. Znajdziemy markery pozwalające określić, u kogo takie choroby są niebezpieczne. Opracujemy nowe, bardziej uniwersalne leki i szczepionki. Będziemy próbowali rozwiązywać takie problemy solidarnie.

Publikacja w żadnym wypadku nie ma charakteru rekomendacji medycznej. Odnosi się jedynie do wielu wątpliwości zgłoszonych w trakcie prowadzenia szczepień przez osoby z różnych środowisk. Dlatego miejscami ma charakter bardziej przystępny. Nie udało się jednak uniknąć fragmentów zdecydowanie mniej zrozumiałych dla przeciętnego czytelnika.

## 1. Skuteczność szczepień

W przypadku wariantów delta i alfa wirusa SARS-CoV-2, COVID-19 był chorobą bardzo groźną, jeśli brać pod uwagę śmiertelność. Cytowany często przez osoby podważające niebezpieczeństwo COVID-19 Ioannidis oszacował początkowo współczynnik IFR (*infection fatality rate* – śmiertelność wśród wszystkich zainfekowanych) w zakresie od 0,02% do 0,86% z medianą IFR 0,26%. Stanowcze twierdzenie więc, nawet na podstawie tej pracy, że IFR dla COVID-19 wynosi według Ioannidisa 0,02%, nie jest uprawnione. **Prowadzone w Niemczech szczegółowe analizy wykazały, że średnia śmiertelność wśród zainfekowanych wahała się od 0,2% do nawet 3%, w zależności od różnych zmiennych.** Oczywiście średnie IFR i CFR (*case fatality rate* – procent umarłych objawowych) mogą być mylące, gdyż poniżej 40. roku życia te wartości gwałtownie spadają. Przykładowo w Chinach, gdzie prowadzono masowe testy, IFR był następujący

w różnych grupach wiekowych: 0–9 lat – 0,002%, 30–39 lat – 0,08%, 50–59 lat – 0,6%, 80 lat i więcej – 9,3%<sup>1</sup>; występują też różnice między krajami i okresami pandemii<sup>2</sup>. Z kolei współczynnik CFR był kilkakrotnie wyższy. Około 10% osób z objawami trafiło do szpitali. Szacuje się, że dla wariantu omikron SARS-CoV-2 wartości te będą niższe<sup>3</sup>.

Szczepionki przeciwko COVID-19 są skuteczniejsze niż oczekiwano przed rozpoczęciem badań nad nimi<sup>4</sup>. Jednak te dane są nadal uzupełniane i zmieniają się dynamicznie wraz z pojawianiem się nowych wariantów wirusa SARS-CoV-2<sup>5</sup>. Należy wyraźnie podkreślić, że skuteczność tych szczepień szybko spada jedynie w odniesieniu do ochrony przed infekcją, jest natomiast nadal wysoka, pomimo pojawiania się nowych wariantów SARS-CoV-2, w zakresie ochrony przed hospitalizacją i śmiercią<sup>6</sup>. Ryzyko śmierci wśród zaszczepionych było od 10 do 20 razy niższe (w różnych grupach wiekowych) niż u osób niezaszczepionych<sup>7</sup>. Podobne dane można znaleźć w innych źródłach<sup>8</sup>. Ocenę skomplikuje zapewne pojawienie się wariantu Omikron SARS-CoV-2.

W niniejszej pracy odniesiono się do szczepień dorosłych, ponieważ nie ma dość danych populacyjnych na temat szczepień dzieci. Niemniej jednak w badaniach klinicznych szczepionki okazały się bezpieczne dla dzieci<sup>9</sup>.

- 1 M. Hunt, K. Clark, *COVID-19 Modeling*, <https://bioethics.jhu.edu/research-and-outreach/covid-19-bioethics-expert-insights/resources-for-addressing-key-ethical-areas/grappling-with-the-ethics-of-social-distancing/covid-19-modeling/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- 2 M. Villa, *Covid-19 and Italy's Case Fatality Rate: What's the Catch?*, <https://www.ispionline.it/en/publication/covid-19-and-italys-case-fatality-rate-whats-catch-25586>, data publikacji: 27 marca 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- 3 C. Staerk, T. Wistuba, A. Mayr, *Estimating effective infection fatality rates during the course of the COVID-19 pandemic in Germany*, „BMC Public Health”, t. 21, nr 1 (styczeń 2021), DOI: 10.1186/s12889-021-11127-7; G. Luo i in., *Infection fatality ratio and case fatality ratio of COVID-19*, „International Journal of Infectious Diseases”, t. 113 (grudzień 2021), DOI: 10.1016/j.ijid.2021.10.004, s. 43–46; P. Rieske, *Estimated COVID-19 IFR was dozen times higher than flu IFR, whereas COVID-19 CFR was several dozen times higher than flu CFR in USA*, „Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology”, t. 7, nr 4 (2020), DOI: 10.5114/pja.2020.102088, s. 215–219.
- 4 V. Rotshild i in., *Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis*, „Scientific Reports”, t. 11, nr 1 (listopad 2021), DOI: 10.1038/s41598-021-02321-z, s. 22777.
- 5 Y. Cao i in., *Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies*, „Nature” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41586-021-04385-3.
- 6 B. A. Woldemeskel, C. C. Garliss, J. N. Blankson, *mRNA Vaccine-Elicited SARS-CoV-2-Specific T cells Persist at 6 Months and Recognize the Delta Variant*, „Clinical Infectious Diseases” (październik 2021), DOI: 10.1093/cid/ciab915; J. Neidleman i in., *mRNA vaccine-induced T cells respond identically to SARS-CoV-2 variants of concern but differ in longevity and homing properties depending on prior infection status*, „eLife”, t. 10 (październik 2021), DOI: 10.7554/eLife.72619, s. e72619; J. M. Carreño i in., *Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron*, „Nature” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41586-022-04399-5, s. 1–8; E. Cameroni i in., *Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift*, „Nature” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41586-021-04386-2, s. 1–9; D. Planas i in., *Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization*, „Nature” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41586-021-04389-z, s. 1–7.
- 7 W. State, *COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths by Vaccination Status* (2022), [https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1600/coronavirus/data-tables/421-010-CasesInNotFullyVaccinated.pdf?fbclid=IwAR0d0TtCK2m7AJh6\\_Pr69z-N2PQ85P5iV5rLrYKVFb-6xgfVUv3ZEsqBLU](https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1600/coronavirus/data-tables/421-010-CasesInNotFullyVaccinated.pdf?fbclid=IwAR0d0TtCK2m7AJh6_Pr69z-N2PQ85P5iV5rLrYKVFb-6xgfVUv3ZEsqBLU), dostęp: 23 stycznia 2022 r.; N. T. Nguyen i in., *Outcomes and Mortality Among Adults Hospitalized With COVID-19 at US Medical Centers*, „JAMA Network Open”, t. 4, nr 3 (marzec 2021), DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0417, s. e210417; A. Macedo, N. Gonçalves, C. Febrá, *COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis*, „Annals of Epidemiology” (marzec 2021), DOI: 10.1016/j.annepidem.2021.02.012; Centers for Disease Control and Prevention, *In-hospital mortality among confirmed COVID-19 encounters by week from selected hospitals. COVID-19 hospital data*, <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/nhcs/hospital-mortality-by-week.htm>, data publikacji: 28 kwietnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.; A. B. Docherty i in., *Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK*, „The Lancet Respiratory Medicine”, t. 9, nr 7 (lipiec 2021), DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00175-2, s. 773–785.
- 8 A. Bahl i in., *Vaccination reduces need for emergency care in breakthrough COVID-19 infections: A multicenter cohort study*, „The Lancet Regional Health – Americas” (wrzesień 2021), DOI: 10.1016/j.lana.2021.100065, s. 100065.
- 9 E. B. Walter i in., *Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age*, „New England Journal of Medicine” (listopad 2021), DOI: 10.1056/nejmoa2116298.

Całkowicie błędny jest zarzut, że szczepionki nie działają, ponieważ większość osób przebywających w niektórych szpitalach, chorujących na COVID-19, to zaszczepieni. Po pierwsze, jest to często ocena niereprezentatywna (np. dane z jednego, celowo wybranego szpitala). Po drugie, interpretacja taka to manipulacja w oderwaniu od proporcji całkowitej liczby osób zaszczepionych i niezaszczepionych w populacji w danej grupie wiekowej. Poza tym, prowadząc wyliczenia takie jak powyższe, uwzględnia się liczbę osób zaszczepionych, a nie to, jaki odsetek z tych grup choruje, umiera czy trafia do szpitala. Gdyby zaszczepiono wszystkie osoby w wieku 65+, to wiadomo byłoby już po badaniach klinicznych, że część z nich zachoruje i nawet umrze. W tej sytuacji zaszczepienie wszystkich w tej grupie wiekowej prowadziłoby do tego, że w szpitalach dominowałyby osoby zaszczepione, pomimo że szczepionki byłyby skuteczne. Natomiast całkowita liczba pacjentów przebywających w szpitalach byłaby dużo większa, gdyby szczepień nie wykonywano. Wytłumaczenie tego problemu, łącznie z danymi na temat znaczenia szczepień przeciwko COVID-19 oraz samej trzeciej dawki w różnych krajach, przedstawili np. Edouard Mathieu i Max Roser, a także inni<sup>10</sup>.

**Na podstawie danych z europejskiego regionu WHO ocenia się, że dzięki szczepieniom uratowano bezpośrednio życie około pół miliona osób z tego obszaru w wieku powyżej 60 lat (dane tylko do połowy listopada 2021 roku)<sup>11</sup>. Natomiast w okresie, kiedy dostęp do szczepień był powszechny i trwał kilka miesięcy, w Europie umierało około 10–15% hospitalizowanych<sup>12</sup>. Podobne dane można znaleźć także w innych źródłach<sup>13</sup>. Daje to możliwość zgrubnego oszacowania, że dzięki szczepieniom, do połowy listopada 2021 roku, przed hospitalizacją uratowano w tym regionie (region europejski WHO) od 3,5 do 5 mln osób. Dane amerykańskie na ten moment nie mają charakteru *stricte* naukowego, ale szacuje się, że szczepienia uratowały w USA około 1,1 mln osób przed śmiercią i około 10 mln przed hospitalizacją<sup>14</sup>. Dane bardziej naukowe z USA dotyczą tylko okresu do lipca 2021 roku i mówią o uratowaniu do tego czasu 240 tysięcy ludzi<sup>15</sup>. Ponadto**

10 E. Mathieu, M. Roser, *How do death rates from COVID-19 differ between people who are vaccinated and those who are not?*, <https://ourworldindata.org/covid-deaths-by-vaccination>, data publikacji: 23 listopada 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.; *Federal Office of Public Health, COVID-19 Switzerland*, <https://www.covid19.admin.ch/en/vaccination/status?devViewTotal=areas&vaccStatusDevRel=inz100>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.; <https://share.streamlit.io/vivien0000/vaccine-stats/app.py>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

11 M. M. Meslé i in., *Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021*, „Eurosurveillance”, t. 26, nr 47 (listopad 2021), DOI: 10.2807/1560-7917.es.2021.26.47.2101021.

12 W. State, *COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths by Vaccination Status* (2022), [https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1600/coronavirus/data-tables/421-010-CasesInNotFullyVaccinated.pdf?fbclid=IwAR0d0TtCK2m7AJh6\\_Pr69z-N2PJO85PSiV5rLTRYKVFb-6xgfVUv3ZEsqBLU](https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1600/coronavirus/data-tables/421-010-CasesInNotFullyVaccinated.pdf?fbclid=IwAR0d0TtCK2m7AJh6_Pr69z-N2PJO85PSiV5rLTRYKVFb-6xgfVUv3ZEsqBLU), dostęp: 23 stycznia 2022 r.

13 A. Bahl i in., dz. cyt.

14 H.M. Scobie i in., *Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status – 13 U.S. Jurisdictions, April 4–July 17, 2021*, „MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report”, t. 70, nr 37 (wrzesień 2021), DOI: 10.15585/mmwr.mm7037e1; J. Stephenson, *US COVID-19 Vaccination Efforts May Have Prevented More than 1 Million Deaths, 10 Million Hospitalizations*, „JAMA Health Forum”, t. 2, nr 12 (grudzień 2021), DOI: 10.1001/jamahealthforum.2021.5118, s. e215118.

15 T.N. Vilches i in., *Estimating COVID-19 Infections, Hospitalizations, and Deaths Following the US Vaccination Campaigns During the Pandemic*, „JAMA Network Open”, t. 5, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42725, s. e2142725–e2142725; N. Hupert i in., *Heterologous vaccination interventions to reduce pandemic morbidity and mortality: Modeling the US winter 2020 COVID-19 wave*, „Proceedings of the National Academy of Sciences”, t. 119, nr 3 (styczeń 2022), DOI: 10.1073/pnas.2025448119.

zdyscyplinowane szczepienia medyków umożliwiły skuteczniejszą pomoc dla pacjentów. Przy czym zauważyć należy, że co czwarty lekarz w Polsce ma więcej niż 65 lat<sup>16</sup>.

Bardzo niepokojące wyniki mogłaby przynieść analiza wskazująca, ilu osób nie uratowano w krajach, w których odsetek szczepień był niski – chociaż można było to uczynić właśnie dzięki szczepieniom. Liczba wszystkich niezaszczepionych, którzy zmarli, a których można było uratować, powinna głęboko zastanowić tych, którzy zniechęcali do szczepień. Ewentualne procesy sądowe w przyszłości mogą dotyczyć zarówno niepożądaných odczynów poszczepiennych (NOP) i restrykcji lub ich braku, jak również tego, że powstanie pozew zbiorowy, w związku z zaniedbaniami w ochronie zdrowia publicznego, polegającymi na odstąpieniu od nakazu szczepień. Świadomość liczby osób, których nie uratowano, a które przeżyłyby pandemię, oczywiście obciążą tych, którzy zniechęcają do szczepień, szczególnie w środowisku osób starszych. W odniesieniu do szczepień można więc mówić o różnych problemach. Powinno się jednak zachęcać do szczepień, a nie zniechęcać do nich osób z grup ryzyka, szczególnie jeśli nie są ozdrowieńcami. Wniosek ten wynika z porównania korzyści z ryzykiem opisanego w podrozdziale *Bezpieczeństwo/zagrożenia wynikające ze szczepień (niepożądane odczyny poszczepienne – NOP)*, a także możliwościach terapii, o których mowa w podrozdziale *Terapie farmakologiczne a szczepienia*. Przykłady Chin i Australii, na które powołują się eksperci Ordo Iuris, wskazują, że kraje te dzięki restrykcjom uniknęły na przykład zahamowania rozwoju gospodarki<sup>17</sup>. W Europie dzięki szczepieniom zniesiono część ograniczeń. Jak wskazano powyżej, 25% lekarzy w Polsce ma 65 lat i więcej. Oznacza to, że ofiar pośrednich, których udało się uniknąć, jest znacznie więcej niż bezpośrednich. Po stwierdzeniu sukcesu szczepień postawione zostanie również pytanie, ile osób udałooby się ocalić, gdyby rozpoczęto szczepienia nie w grudniu 2020 roku, ale w czerwcu 2020 roku jako eksperyment medyczny.

W ocenie skuteczności szczepień występują pewne problemy metodologiczne, stanowiące przykłady wyzwań, przed jakimi staje personalizująca się medycyna, wprowadzając szczepienia populacyjne w czasie pandemii. Nie podważają one co do zasady skuteczności szczepień, ale są wstępem do bardziej zniuansowanych analiz. Zagadnieniem takim jest przykładowo ocena skuteczności szczepień wśród ozdrowieńców<sup>18</sup>. W pełni zaszczepieni ozdrowieńcy są prawdopodobnie najlepiej chronieni zarówno przed reinfekcją, jak i chorobą, co jest ważne w krótkich okresach, kiedy pojawia się na przykład szczyt

16 M. Majewska, *Co czwarty lekarz w Polsce ma więcej niż 65 lat*, <https://pulsmedycyny.pl/co-czwarty-lekarz-w-polsce-ma-wiecej-niz-65-lat-1005481>, data publikacji: 15 października 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

17 Tamże; A. Stelmasiak, *Bilans pandemii*, <https://m.niedziela.pl/arttykul/157257/nd/>, data publikacji: 3 stycznia 2022 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.; *Ekonomiczne skutki ograniczeń wprowadzanych w związku z epidemią Covid-19 – debata ekspertów*, <https://www.youtube.com/watch?v=JnFyF98tXSU>, data publikacji: 20 grudnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

18 B.A. Woldemeskel, C.C. Garliss, J.N. Blankson, dz. cyt.; J. Neidleman i in., dz. cyt.

zachorowań, tak jak w przypadku wariantu omikron SARS-CoV-2<sup>19</sup>. Oczywiście stanowi to impuls do przemyślenia, ile dawek szczepionki ma w tych przypadkach sens. Podczas gdy zbliżała się fala wywołana przez wariant omikron SARS-CoV-2, działania mające na celu zwiększenie odporności zapewne miały sens. Jednak po jej przejściu, kiedy większość zaszczepionych dodatkowo się zakazi tym wariantem, powinno się ponownie przemyśleć strategię. Szczepienie ozdrowieńców kolejnymi dawkami w krótkich odstępach czasu staje się coraz bardziej kontrowersyjne. W układzie odpornościowym może dochodzić nawet do odczulania po podawaniu antygeny w zbyt krótkich odstępach czasu i niskich dawkach<sup>20</sup>. Wydaje się natomiast, że ochrona niezaszczepionych ozdrowieńców i zaszczepionych nieozdrowieńców była porównywalna<sup>21</sup>, istnieją jednak publikacje sugerujące, że może być ona wyższa u ozdrowieńców<sup>22</sup>. Bez wątplenia ozdrowieńcy mają punkty przewagi: bardziej zróżnicowaną odpowiedź na 20 białek wirusa, a nie na jedno białko – SPIKE (limfocyty T), jak również to, że odpowiedź u nich jest miejscowo rozwinięta. Infekcja następuje oczywiście głównie w drogach oddechowych, a nie w ramieniu (ramię wybrano jako miejsce szczepienia dla zwiększenia bezpieczeństwa). Niestety część ozdrowieńców wykazuje dysregulację układu odpornościowego po przejściu COVID-19<sup>23</sup>.

Wpływ szczepień na osoby z *long* COVID-19 powinien być poddany zdecydowanie lepszym badaniom. Istnieją bowiem skrajne możliwości – wpływ pozytywny albo negatywny. Sam *long* COVID-19 jest badany powoli, więc trudno również o badania wpływu szczepień na to zjawisko. Jeśli *long* COVID-19 wynika z mikroinfekcji, która utrzymuje się w immunotolerancyjnej części OUN, to nasilenie odpowiedzi układu odpornościowego może dać zmienne efekty. Oczywiście w przypadku *long* COVID-19 takie badania będą trwały długo, ale się już rozpoczęły<sup>24</sup>.

**W trakcie porównań osób zaszczepionych z ozdrowieńcami nie wolno zapominać jednak, że tylko po chorobie, a nie po szczepieniu, z oceny zagrożenia kolejnym przechorowaniem w sposób tragiczny eliminowane są osoby, które nie stały się ozdrowieńcami (zmarły). Oczywiście jest mało prawdopodobne, że osoby, które nie umarły jako niezaszczepione w pierwszym kontakcie z wirusem (kiedy nie miały swoistej**

19 A. Anghyal i in., *T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naive UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study*, „The Lancet Microbe”, t. 3, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00275-5, s. e21–e31; J.M. Carreño i in., dz. cyt.

20 InformedHealth.org, *Hay fever: Allergen-specific immunotherapy (desensitization) in the treatment of allergies*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279487/>, data publikacji: 13 lipca 2017 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

21 B.A. Woldemeskel, C. C. Garliss, J. N. Blankson, dz. cyt.

22 J. Neidleman i in., dz. cyt.; N. Kojima, J.D. Klausner, *Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection*, „The Lancet Infectious Diseases”, t. 22, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00676-9.

23 J.K. Files i in., *Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection*, „The Journal of Clinical Investigation”, t. 131, nr 1 (styczeń 2021), DOI: 10.1172/JCI140491.

24 K. Katella, *Why Vaccines May Be Helping Some With Long COVID*, <https://www.yalemedicine.org/news/vaccines-long-covid>, data publikacji: 12 kwietnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

odpowiedzi w organizmie od pierwszego dnia infekcji), umrą przy drugim kontakcie, kiedy taką odpowiedź będą już miały.

Niestety szczepienia przeciwko COVID-19 jeszcze raz pokazały, że co do zasady szczepionki akceptowalne pod względem bezpieczeństwa nie mogą dawać idealnej skuteczności w zakresie ochrony przed infekcją i chorobą, szczególnie w przypadku chorób dróg oddechowych zagrażających osobom starszym<sup>25</sup>. Oznacza to, że zaniechanie podawania dodatkowej dawki w tej grupie byłoby decyzją bardzo ryzykowną. Szczepienia spełniły więc swoje zadanie, chociaż można byłoby uratować więcej osób, gdyby odsetek zaszczepionych dorosłych był wyższy. Po przejściu fali omikron SARS-CoV-2 dotychczasowa strategia zostanie zapewne zmieniona na bardziej spersonalizowaną.

## 2. Testy diagnostyczne a szczepienia

Ocena skuteczności szczepień zależy od wiarygodności badań diagnostycznych, które okazały się być wystarczająco czułe i specyficzne do diagnostyki COVID-19 (w poniższym opracowaniu nie włączono do badań diagnostycznych tzw. testów szybkich)<sup>26</sup>. PCR to metoda stosowana od lat w diagnostyce na przykład chorób zakaźnych czy onkologicznych<sup>27</sup>. Wykrywanie wśród osób zainfekowanych remnantów wirusowych, które jednak nie mogą infekować, jest problemem, z którego wszyscy kompetentni diagnostyci czy lekarze zdają sobie sprawę<sup>28</sup>. Osoby, które podważają wartość testów diagnostycznych COVID-19, zwracają czasem uwagę na pewne istotne wątpliwości co do zakresu ich zastosowania<sup>29</sup>. Dotyczą one na przykład przesądzenia na podstawie samego testu, czy

- 
- 25 E. Montecino-Rodriguez, B. Berent-Maoz, K. Dorshkind, *Causes, Consequences, and Reversal of Immune System Aging*, „Journal of Clinical Investigation”, t. 123, nr 3 (marzec 2013), DOI: 10.1172/jci64096, s. 958–965; J.S. Booth, F.R. Toapanta, *B and T Cell Immunity in Tissues and Across the Ages*, „Vaccines”, t. 9, nr 1 (styczeń 2021), DOI: 10.3390/vaccines9010024, s. 24; C.H. Hansen i in., *Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study*, „The Lancet”, t. 397, nr 10280 (marzec 2021), DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00575-4, s. 1204–1212; A. Singanayagam i in., *Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study*, „The Lancet Infectious Diseases” (październik 2021), DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00648-4; Y. Goldberg i in., *Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel*, „New England Journal of Medicine” (październik 2021), DOI: 10.1056/nejmoa2114228.
- 26 I. Smyrlaki i in., *Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR*, „Nature Communications”, t. 11, nr 1 (wrzesień 2020), DOI: 10.1038/s41467-020-18611-5, s. 4812; B. Healy i in., *The impact of false positive COVID-19 results in an area of low prevalence*, „Clinical Medicine”, t. 21, nr 1 (styczeń 2021), DOI: 10.7861/clinmed.2020-0839, s. e54–e56.
- 27 S. Yang, R.E. Rothman, *PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings*, „The Lancet Infectious Diseases”, t. 4, nr 6 (czerwiec 2004), DOI: 10.1016/s1473-3099(04)01044-8, s. 337–348; A.P. Sokolenko, E.N. Imyanitov, *Molecular Diagnostics in Clinical Oncology*, „Frontiers in Molecular Biosciences”, t. 5 (sierpień 2018), DOI: 10.3389/fmolb.2018.00076.
- 28 E. Surkova, V. Nikolayevskyy, F. Drobniewski, *False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs*, „The Lancet Respiratory Medicine” (wrzesień 2020), DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30453-7; Z. Zhang i in., *Insight into the practical performance of RT-PCR testing for SARS-CoV-2 using serological data: a cohort study*, „The Lancet Microbe”, t. 2, nr 2 (luty 2021), DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30200-7, s. e79–e87; K. Lekpa i in., *Negative antigen RDT and RT-PCR results do not rule out COVID-19 if clinical suspicion is strong*, „The Lancet Infectious Diseases”, t. 21, nr 9 (wrzesień 2021), DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00271-1, s. 1209.
- 29 R. Wölfel i in., *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019*, „Nature”, t. 581 (kwiecień 2020), DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.

ktoś jest chory, czy nie<sup>30</sup>. Ujawniły ten problem bezobjawowe zakażenia wśród zaszczepionych, a wariant omikron SARS-CoV-2 również skłania do refleksji w tym względzie. Nie podważa to jednak tego, że testy (antygenowe ELISA i PCR) wykrywają chorobę – potencjalnie poważną lub nie – u badanego, ale podważa stwierdzenie, czy osoba z pozytywnym wynikiem to osoba zakaźna (potencjalny roznosiciel ang. *spreader*), jeśli od wystąpienia objawów minęło wiele dni<sup>31</sup>. **Osoby sugerujące mimo to, że wady testów przeważają nad ich zaletami, nie proponują alternatywy, a jej brak doprowadziłby do chaosu w terapii i ocenie skuteczności szczepień. Osoby te nie biorą również pod uwagę, że odsetek błędnych diagnoz jest w przypadku wielu innych chorób bardziej niezadowolający, pomimo iż w przypadku infekcji SARS-CoV-2 czas na uzyskanie wyniku jest dużo krótszy (trwa nie tygodnie, a godziny)<sup>32</sup>. Testy PCR, antygenowe i serologiczne wykazują bardzo dużą zgodność. Zauważyć jednak należy, że w niektórych badaniach u kilku procent ozdrowieńców nie wykrywa się przeciwciał przeciwko białku SPIKE lub wykryto ich niskie miano. Jeśli poddać ocenie tylko osoby z osłabionym układem odpornościowym, to nawet częściej nie wykrywa się u nich przeciwciał przeciwko SPIKE po przejściu COVID-19. Prawdopodobnie za zwalczenie infekcji w ich przypadku odpowiadają głównie limfocyty T<sup>33</sup>, względnie przeciwciała przeciwko innym białkom niż SPIKE<sup>34</sup>, których nie wykrywa się w powszechnie stosowanych testach serologicznych. Ostatnio pojawiają się uwagi, że znaczenie przeciwciał było przeceniane w stosunku do limfocytów cytotoksycznych<sup>35</sup>. Osoby podważające sensowność testów diagnostycznych, pomimo ich dość zgodnych wyników<sup>36</sup>, powinny odpowiedzieć, skąd wiadomo, że szczepienia nie chronią przed infekcjami, jeśli testy diagnostyczne (PCR, antygenowe ELISA) są ich zdaniem niewiarygodne. Skąd więc wiadomo, kiedy i u kogo zacząć terapię przeciw COVID-19, nie wykonując w ogóle testów? Jeśli te testy są niediagnostyczne (jest**

30 F. M. Liotti i in., *Assessment of SARS-CoV-2 RNA Test Results Among Patients Who Recovered From COVID-19 With Prior Negative Results*, „JAMA Internal Medicine”, t. 181, nr 5 (maj 2021), DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7570, s. 702; M. J. Binnicker, *Can Testing Predict SARS-CoV-2 Infectivity? The Potential for Certain Methods to be a Surrogate for Replication-Competent Virus*, „Journal of Clinical Microbiology” (sierpień 2021), DOI: 10.1128/jcm.00469-21.

31 E. Surkova, V. Nikolayevskyy, F. Drobniewski, dz. cyt.; L. J. Layfield i in., *SARS-CoV-2 detection by reverse transcriptase polymerase chain reaction testing: Analysis of false positive results and recommendations for quality control measures*, „Pathology – Research and Practice”, t. 225 (wrzesień 2021), DOI: 10.1016/j.prp.2021.153579, s. 153579; G. Patriquin i in., *Generation of False-Positive SARS-CoV-2 Antigen Results with Testing Conditions outside Manufacturer Recommendations: A Scientific Approach to Pandemic Misinformation*, „Microbiology Spectrum”, t. 9, nr 2 (październik 2021), DOI: 10.1128/Spectrum.00683-21, s. e0068321; E. Fearon i in., *SARS-CoV-2 antigen testing: weighing the false positives against the costs of failing to control transmission*, „The Lancet Respiratory Medicine”, t. 9, nr 7 (lipiec 2021), DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00234-4, s. 685–687.

32 J. Shreffler, M. R. Huecker, *Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios*, „PubMed” (2020), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

33 J. Niessl, T. Sekine, M. Buggert, *T cell immunity to SARS-CoV-2*, „Seminars in Immunology”, t. 55 (czerwiec 2021), DOI: 10.1016/j.smim.2021.101505, s. 101505.

34 P. Jörrißen i in., *Antibody Response to SARS-CoV-2 Membrane Protein in Patients of the Acute and Convalescent Phase of COVID-19*, „Frontiers in Immunology”, t. 12 (2021), DOI: 10.3389/fimmu.2021.679841, s. 679841.

35 H. Ledford, *Killer immune cells still recognize Omicron variant*, „Nature”, t. 601, nr 7893 (styczeń 2022), DOI: 10.1038/d41586-022-00063-0, s. 307–307.

36 L.-T. Allan-Blitz, J. D. Klausner, *A Real-World Comparison of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Testing versus PCR Testing in Florida*, „Journal of Clinical Microbiology”, t. 59, nr 10 (wrzesień 2021), DOI: 10.1128/jcm.01107-21; Centers for Disease Control and Prevention, *Information for Laboratories about Coronavirus (COVID-19)*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>, data publikacji: 11 lutego 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.



to oczywiście nieprawda), to jaką terapię prowadzić u osób po wystąpieniu pierwszych objawów grypopodobnych i dlaczego? Czy jakość testów PCR i antygenowych neguje sens wydawania na ich podstawie tzw. paszportów covidowych dla ozdrowieńców?

### 3. Bezpieczeństwo/zagrożenia wynikające ze szczepień (niepożądane odczyny poszczepienne – NOP)

Wyniki badań klinicznych sugerują, że grupa placebo zachowała się raczej jak grupa *nocebo*, co dowodzi dużego lęku przed NOP-ami. Osoby, które otrzymały roztwór soli fizjologicznej, wykazywały ból głowy i gorączkę<sup>37</sup>. Oczywiście w trakcie badań klinicznych lęk ma prawo być silniejszy niż w czasie szczepień populacyjnych<sup>38</sup>. Wskazuje to również, że straszenie szczepieniami może doprowadzić w czasie szczepień populacyjnych do częstszych NOP-ów, niekonnekcyjne łagodnych, jeśli weźmiemy pod uwagę osoby starsze.

Pojęcie NOP-u nie jest precyzyjne. Z jednej strony gorączka zaliczana jest do NOP-ów. Z drugiej strony są osoby, które nie miały gorączki i zastanawiają się, czy szczepionka zadziałała. W czasie szczepień populacyjnych pojawiające się zgłoszone (nie zawsze potwierdzone) niepożądane i przy tym groźne odczyny poszczepienne, to na przykład reakcje anafilaktyczne. Z tego powodu jesteśmy, czy byliśmy, proszeni, żeby poczekać kwadrans w punkcie szczepień. Anafilaksja jest problemem ogólnym. Uczulenie na orzeszki ziemne o różnym nasileniu może występować nawet u 1% populacji. Nie wycofuje się jednak z rynku produktów je zawierających<sup>39</sup>. Inne poważne podejrzenia NOP-ów to: zespół TTS (ang. *Thrombosis with thrombocytopenia syndrome* 2/100 000 dawek), zespół Guillain-Barré (1/100 000 dawek), *Myocarditis/pericarditis* (0,65/100 000 dawek), porażenie nerwu twarzonego Bella (1,54/100 tysięcy dawek). Są to przykładowe reprezentatywne dane<sup>40</sup>. Potwierdzenie lub wykluczenie związku między szczepieniami a niektórymi chorobami poza anafilaksjami jest trudne<sup>41</sup>. Część z tych podejrzeń się potwierdzi, część

37 P.P. Sever, *Nocebo effects after COVID-19 vaccination*, „The Lancet Regional Health – Europe”, t. 12 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100273, s. 100273.

38 Y.H. Lee, G.G. Song, *Nocebo responses in randomized controlled trials of COVID-19 vaccines*, „International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics” (październik 2021), DOI: 10.5414/CP204028; S. Taylor, G.J.G. Asmundson, *Immunization stress-related responses: Implications for vaccination hesitancy and vaccination processes during the COVID-19 pandemic*, „Journal of Anxiety Disorders”, t. 84 (grudzień 2021), DOI: 10.1016/j.janxdis.2021.102489, s. 102489.

39 B. Popping, C. Diaz-Amigo, *European Regulations for Labeling Requirements for Food Allergens and Substances Causing Intolerances: History and Future*, „Journal of AOAC INTERNATIONAL”, t. 101, nr 1 (styczeń 2018), DOI: 10.5740/jaoacint.17-0381, s. 2-7.

40 N.E. MacDonald, E. Dube, *Vaccine safety concerns: Should we be changing the way we support immunization?*, „EClinicalMedicine”, t. 23 (czerwiec 2020), DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100402, s. 100402; Public Health Agency of Canada, *COVID-19 vaccine safety: Weekly report on adverse effects following immunization*, <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>, data publikacji: 8 stycznia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

41 S.D. Østergaard i in., *Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence?*, „The Lancet” (marzec 2021), DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00762-5.

nie, a w niektórych przypadkach nie da się wydać werdyktu, czy szczepienie spowodowało NOP-y, czy nie. Podejrzenia NOP-ów są dokładnie badane<sup>42</sup>. Spływa coraz więcej danych na temat konkretnych NOP-ów<sup>43</sup>. Proponuje się specjalne systemy analiz<sup>44</sup>.

Część z niepożądanych odczynów poszczepiennych, jak anafilaksje, kończy się najczęściej bez powikłań. W związku z rozpowszechnieniem się tego zjawiska (alergie) wypracowano metody terapii takich pacjentów<sup>45</sup>. Największe wysiłki prowadzone są więc w kierunku zrozumienia rzadkich poszczepiennych zaburzeń w układzie krzepnięcia, zmian naczyniowych i zapalenia mięśnia sercowego<sup>46</sup>. Większość zapaleń mięśnia sercowego po szczepieniach kończyła się bez konieczności hospitalizacji<sup>47</sup>. Stanowi to jednak bardzo ważny problem, który jest szczegółowo analizowany. **Ponadto EMA (Europejska Agencja Leków) do końca listopada przyjęła zgłoszenia około sześciu tysięcy podejrzeń najtragiczniejszych NOP-ów (śmiertelnych)**. Są one obecnie głęboko analizowane<sup>48</sup>. Biorąc pod uwagę analizy prowadzone na przykład w Kanadzie, maksymalnie kilka procent z tych zgłoszeń zostanie w krajach nadzorowanych przez EMA (Europa) uznane za potencjalnie związane ze szczepieniami, pod warunkiem, że proporcja tragicznych NOP-ów podejrzanych do potwierdzonych będzie podobna w regionie kontrolowanym przez EMA do tej z Kanady. Nawet dane z Kanady są analizowane nadal i będą jeszcze długo po zakończeniu szczepień<sup>49</sup>.

42 Centers for Disease Control and Prevention, *Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>, data publikacji: 11 lutego 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.; S. Shakir, S. Lane, M. Davies, *How to Investigate a Serious Adverse Event Reported During a Clinical Trial for a COVID-19 Vaccine*, „Drug Safety”, t. 44, nr 1 (listopad 2020), DOI: 10.1007/s40264-020-01018-y, s. 1–5; K. Sato i in., *Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database*, „International journal of infectious diseases (IJID)”, t. 111 (październik 2021), DOI: 10.1016/j.ijid.2021.08.071, s. 310–312.

43 E.Y.F. Wan i in., *Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study*, „The Lancet Infectious Diseases”, t. 22, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00451-5; Swiss Medic, *Reports of suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines in Switzerland – update 21*, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-vaccines-safety-update-11.html>, data publikacji: 14 stycznia 2022 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

44 C. Pomara i in., *COVID-19 Vaccine and Death: Causality Algorithm According to the WHO Eligibility Diagnosis*, „Diagnostics”, t. 11, nr 6 (czerwiec 2021), DOI: 10.3390/diagnostics11060955, s. 955.

45 M. Sobczak, R. Pawliczak, *The risk of anaphylaxis behind authorized COVID-19 vaccines: a meta-analysis*, „Clinical and Molecular Allergy”, t. 20, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1186/s12948-022-00167-y.

46 D. McGonagle, G. De Marco, C. Bridgewood, *Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection*, „Journal of Autoimmunity”, t. 121 (lipiec 2021), DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102662, s. 102662; C. Bilottai i in., *COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis*, „Frontiers in Immunology”, t. 12 (2021), DOI: 10.3389/fimmu.2021.729251, s. 729251.

47 S. Heymans, L.T. Cooper, *Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms*, „Nature Reviews Cardiology” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41569-021-00662-w, s. 1–3; W. Woo i in., *Clinical characteristics and prognostic factors of myocarditis associated with the mRNA COVID-19 vaccine*, „Journal of Medical Virology” (grudzień 2021), DOI: 10.1002/jmv.27501; A. Husby i in., *SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study*, „BMJ”, t. 375 (grudzień 2021), DOI: 10.1136/bmj-2021-068665, s. e068665.

48 C. Pomara i in., dz. cyt.

49 Pan American Health Organization (PAHO), *Consolidated Regional and Global Information on Adverse Events Following Immunization (AEFI) Against COVID-19 and Other Updates. Twenty-fifth report*, <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/img/recursos/6154e88fc542faac43a66b4e8.pdf>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.; European Medicines Agency, *Safety of COVID-19 vaccines – European Medicines Agency*, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines#latest-safety-information-section>, data publikacji: 24 sierpnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

Budzi to oczywiście olbrzymie emocje. Krytycy szczepień odczuwają dysproporcję między tym, że stwierdza się, czy doszło do śmierci z powodu COVID-19 na podstawie testu PCR, a tym, dlaczego nie można stwierdzić, że doszło do śmierci po szczepieniu. Jak bada się NOP-y, wyjaśniono dalej.

Nie wykryto zjawiska ADE (*antibody dependent enhancement*) typu infekcja ułatwiona przez przeciwciała<sup>50</sup>. Jest to zjawisko znane w wirusologii czy immunologii, które mogłyby być odpowiedzialne za niektóre NOP-y. Jednak gdyby ono występowało, dotyczyłoby również ozdrowieńców. Nie wykryto zagrożenia dla życia kobiety i jej dziecka w czasie ciąży i w zakresie możliwości poczęcia. Ostatnie dane wskazują na korzystny wpływ szczepień na możliwość zajścia w ciążę<sup>51</sup>. COVID-19 rzadko, ale może prowadzić do infekcji jąder i dróg rodnych<sup>52</sup>. Okazuje się, że również w tej kwestii rozsiewano niesprawdzone informacje, które mogły przyczynić się do utraty szansy na życie dla wielu dzieci<sup>53</sup>. Bardzo przykre jest to, że takie informacje szybko znajdują posłuch wśród osób *pro-life*. Oczywiście jest, że okres ciąży wymaga olbrzymiej delikatności. Optymalne więc jest szczepienie przed zajściem w ciążę, ponieważ COVID-19 powoduje problemy medyczne w trakcie jej trwania<sup>54</sup>.

Badania nad odległymi działaniami niepożądanymi, na przykład pronowotworowymi, wynikającymi z zastosowania wektorów adenowirusowych czy substancji chemicznych, elementów stabilizujących RNA itd. od wielu lat są prowadzone, na przykład na innych szczepionkach<sup>55</sup>. W opracowaniu tych badań uczestniczyli również Polacy<sup>56</sup>. Lipidowe składowe były udoskonalane, a lista składników jest dobrze znana<sup>57</sup>. Samo określenie

50 E. Qin i in., *Immunogenicity and protective efficacy in monkeys of purified inactivated Vero-cell SARS vaccine*, „Vaccine”, t. 24, nr 7 (luty 2006), DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.06.038, s. 1028–1034; F. Luo i in., *Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine*, „Virologica Sinica”, t. 33, nr 2 (marzec 2018), DOI: 10.1007/s12250-018-0009-2, s. 201–204; T. Maemura i in., *Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV-2 Infection Is Mediated by the IgG Receptors FcγRIIA and FcγRIIIA but Does Not Contribute to Aberrant Cytokine Production by Macrophages*, „mBio”, t. 12, nr 5 (październik 2021), DOI: 10.1128/mBio.01987-21, s. e0198721; O. García-Nicolás i in., *No Evidence for Human Monocyte-Derived Macrophage Infection and Antibody-Mediated Enhancement of SARS-CoV-2 Infection*, „Frontiers in Cellular and Infection Microbiology”, t. 11 (2021), DOI: 10.3389/fcimb.2021.644574, s. 644574.

51 M. Wadman, *COVID-19 starkly increases pregnancy complications, including stillbirths, among the unvaccinated, Scottish study shows*, <https://www.science.org/content/article/covid-19-starkly-increases-pregnancy-complications-including-stillbirths-among>, data publikacji: 14 stycznia 2022 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

52 L.H. Zauche i in., *Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion*, „New England Journal of Medicine” (wrzesień 2021), DOI: 10.1056/nejmc2113891; F. Chen i in., *Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility*, „Human Reproduction” (listopad 2021), DOI: 10.1093/humrep/deab238; K. Hillson i in., *Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination*, „The Lancet”, t. 398, nr 10312 (listopad 2021), DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02282-0, s. 1683–1684.

53 A.A. Marcus, *Co-author of paper claiming COVID-19 vaccines linked to miscarriage says he's retracting it*, <https://retractionwatch.com/2021/11/16/co-author-of-paper-claiming-covid-19-vaccines-linked-to-miscarriage-says-hes-retracting-it/>, data publikacji: 16 listopada 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

54 S.N. Piekos i in., *The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study*, „The Lancet Digital Health”, t. 4, nr 2 (luty 2022), DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00250-8.

55 W. Doerfler, *Viral Vector DNA- and RNA-Based SARS-CoV-2 Vaccines: Possible Integration into the Human Genome Are Adenoviral Genes Expressed in Vector-based Vaccines?*, „Virus Research” (czerwiec 2021), DOI: 10.1016/j.virusres.2021.198466, s. 198466; C. Horejs, *From lipids to lipid nanoparticles to mRNA vaccines*, „Nature Reviews Materials” (wrzesień 2021), DOI: 10.1038/s41578-021-00379-9.

56 J. Jemielity, *Novel 'anti-reverse' cap analogs with superior translational properties*, „RNA”, t. 9, nr 9 (wrzesień 2003), DOI: 10.1261/rna.5430403, s. 1108–1122; R.W. Tibble i in., *Biomolecular condensates amplify mRNA decapping by biasing enzyme conformation*, „Nature Chemical Biology”, t. 17, nr 5 (maj 2021), DOI: 10.1038/s41589-021-00774-x, s. 615–623.

57 UC Health, *A Comprehensive List of All COVID-19 Vaccine Ingredients*, <https://www.uhealth.com/en/media-room/covid-19/a-comprehensive-list-of-all-covid-19-vaccine-ingredients>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.; L. Schoenmaker i in., *mRNA-lipid*

„działania pronowotworowe” jest nadużywane wobec substancji podanych jednorazowo. Przypomnieć wypada w tym kontekście, że działania pronowotworowe są wykazywane przez formaldehyd, używany powszechnie do likwidacji brodawek wirusowych (nazwa potoczna kurzajki) czy etanol<sup>58</sup>. Gdyby przyjąć kryteria przyjmowane przy kwestionowaniu szczepień przez ich zagorzałych krytyków, można by się powołać na to, że odkażanie miejsca do szczepienia powoduje działania pronowotworowe. Oczywiście nie znaczy to, że powinno się zaprzestać używania etanolu do odkażania. Środki czyszczące (chemii gospodarczej) również wywołują wiele efektów niepożądanych<sup>59</sup>. Należy przypomnieć, że promieniowanie RTG stosuje się nie tylko w terapii, ale również w diagnostyce. Szczepionki są pod tym kątem lepiej przebadane niż wiele substancji, które znajdują się w różnych produktach. Substancje zawarte w szczepionkach stosuje się sporadycznie, czyli w czasie podania kilku dawek, jeśli oczywiście ktoś nie zmienia producenta szczepionki. Osoby, które produkują te substancje, są – mimo środków bezpieczeństwa – często bardziej narażone na wystąpienie zjawisk niepożądanych niż szczepieni, ale nie obserwuje się u nich tych zjawisk. Nic nie wskazuje na to, żeby związki te miały na te osoby taki wpływ, a nie usuwamy przecież z powszechnego użycia substancji, które takie efekty wykazują. Pozostają niewielkie wątpliwości co do różnych, ewentualnie negatywnych efektów biologicznych białka SPIKE (S), ale z nimi zetkną się wszyscy w populacji, którzy się zakażą.

W czasie trwania pandemii niemożliwe jest czekanie przez wiele lat na badania onkogenego wpływu konkretnych szczepionek. Z etycznego punktu widzenia oczekiwanie, że osoby z grupy placebo (osoby, które nie otrzymają szczepionki, tylko na przykład sól fizjologiczną) powstrzymają się przez kolejne miesiące od szczepienia, jest niedopuszczalne. Osoby, które spodziewają się takiego modelu badań, wykazują nierealne i nieetyczne oczekiwania – skazują osoby z grupy placebo na poważne ryzyko. Dlatego niektóre NOP-y, takie jak na przykład wynikające z zastosowania wektora czy substancji lipidowych, lepiej odnosić do badań nad innymi szczepionkami, zawierającymi te same wektory i substancje co szczepionki przeciwko COVID-19, jak na przykład nowe szczepionki przeciw AIDS czy gruźlicy, ponieważ w tych przypadkach niezaszczepieni nie ryzykują tak bardzo, że zostaną zainfekowani przy braku skutecznej terapii<sup>60</sup>.

---

*nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability*, „International Journal of Pharmaceutics” (kwiecień 2021), DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120586, s. 120586.

58 National Cancer Institute, *Alcohol and Cancer Risk* (2015), <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet>, dostęp: 23 stycznia 2022; I. Gallina, J.P. Duxin, *A safe fix for alcohol-derived DNA damage*, „Nature”, t. 579, nr 7800 (marzec 2020), DOI: 10.1038/d41586-020-00462-1, s. 499–500.

59 A.R. Zota i in., *Reducing chemical exposures at home: opportunities for action*, „Journal of Epidemiology and Community Health”, t. 71, nr 9 (lipiec 2017), DOI: 10.1136/jech-2016-208676, s. 937–940.

60 WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, *Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines – Why We Still Need Them*, „New England Journal of Medicine” (grudzień 2020), DOI: 10.1056/nejmp2033538; A. Rid, M. Lipsitch, F.G. Miller, *The Ethics of Continuing Placebo in SARS-CoV-2 Vaccine Trials*, „JAMA” (grudzień 2020), DOI: 10.1001/jama.2020.25053; J.R. Stoehr, A.H. Jahromi, C. Thomason, *Ethical Considerations for Unblinding and Vaccinating COVID-19 Vaccine Trial Placebo Group Participants*, „Frontiers in Public Health”, t. 9 (czerwiec 2021), DOI: 10.3389/fpubh.2021.702960; C. Horejs, dz. cyt.

W rozstrzygnięciu, czy coś jest NOP-em, czy nie, bardzo często konieczne są podstawowe badania zjawiska, które ma w domniemaniu odpowiadać za NOP-y. Badania te nie mogą zastąpić badań populacyjnych, są jednak niezbędne, gdyż pozwalają odróżnić niektóre koincydencje z prawdziwymi, groźnymi, a nie domniemanymi, NOP-ami<sup>61</sup>. Wśród NOP-ów oczywisty mechanizm można wskazać w przypadku anafilaksji<sup>62</sup>. Przykładem występującego mechanizmu jest także działanie DNA ze szczepionek podobne do działania heparyny, której pojawienie się powoduje z kolei wytworzenie się przeciwciał przeciwko PF4 (czynnik płytkowy 4)<sup>63</sup>. To samo zjawisko wywołuje heparyna podawana również profilaktycznie, chociażby po zabiegach artroskopii lub złamaniach przy zagrożeniu udarem<sup>64</sup>. Heparyna jest bardzo często podawana w COVID-19, a mechanizm wywoływania przez nią trombocytopenii jest znany i analogiczny do NOP-u TTC<sup>65</sup>. Natomiast klasycznym przykładem braku występowania mechanizmu, a nawet korelacji, jest autyzm (spektrum)<sup>66</sup>. Próbowano wykazać, że autyzm koreluje ze szczepieniami, ale udowodniono, że tak nie jest<sup>67</sup>. Sama korelacja, nawet jeśli wystąpi, nie daje naukowcom podstaw do twierdzenia, że taka jest przyczyna NOP-u. Przypomnieć tu można, ile było sporów o to, czy SARS-CoV-2 to powód wystąpienia choroby COVID-19, czy koincydencja. Dopiero dokładne wyjaśnienie mechanizmu pozwoliło pozbyć się takich wątpliwości. Częstość występowania autyzmu koreluje z wieloma zmiennymi środowiskowymi, ale nie przypisujemy im *a priori* związku przyczynowo-skutkowego, dopóki nie znamy mechanizmu, który by to wyjaśniał. Oczywiście, jeśli korelacja jakichś zjawisk jest silna, to szybciej analizuje się takie zmienne. Poza tym istnieją czynniki, które wskazują, że w autyzmie tego mechanizmu (NOP) nie ma. Przykładowo na autyzm chłopcy zapadają od trzech do czterech razy częściej niż dziewczynki, a szczepi się dzieci obydwu płci<sup>68</sup>. Pierwotna praca, sugerująca zależność występowania autyzmu od szczepień, poddana została retrakcji<sup>69</sup>. Nie można więc twierdzić, że SARS-CoV-2 nie powoduje śmierci lub nie przyczynia się do niej, bo znamy

61 Y.Y. Choi i in., *Safety Monitoring after the BNT162b2 COVID-19 Vaccine among Adults Aged 75 Years or Older*, „Journal of Korean Medical Science”, t. 36, nr 45 (listopad 2021), DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e318, s. e318.; F. Sessa i in., *Autopsy Findings and Causality Relationship between Death and COVID-19 Vaccination: A Systematic Review*, „Journal of Clinical Medicine”, t. 10, nr 24 (grudzień 2021), DOI: 10.3390/jcm10245876, s. 5876.

62 *Brief overview of anaphylaxis as an adverse event following immunization (AEFI) and practical guidance on its identification, case management and response in a primary care setting*, <https://www.who.int/publications/i/item/anaphylaxis-aeft-management-and-response>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

63 D. McGonagle, G. De Marco, C. Bridgewood, dz. cyt.; C. Bilotta i in., dz. cyt.

64 G.M. Arepally, *Heparin-induced thrombocytopenia*, „Blood”, t. 129, nr 21 (maj 2017), DOI: 10.1182/blood-2016-11-709873, s. 2864–2872.

65 H. ten Cate, *Surviving Covid-19 with Heparin?*, „New England Journal of Medicine”, t. 385, nr 9 (sierpień 2021), DOI: 10.1056/nejme2111151, s. 845–846.

66 C. Lord i in., *Autism Spectrum Disorder*, „The Lancet”, t. 392, nr 10146 (sierpień 2018), DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31129-2, s. 508–520.

67 L.E. Taylor, A.L. Swerdfeger, G.D. Eslick, *Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies*, „Vaccine”, t. 32, nr 29 (czerwiec 2014), DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085, s. 3623–3629; J. Bonhoeffer, U. Heininger, *Adverse events following immunization: perception and evidence*, „Current Opinion in Infectious Diseases”, t. 20, nr 3 (czerwiec 2007), <http://lib.ajau.ac.ir/booklist/955899.pdf>, dostęp: 23 stycznia 2022 r., s. 237–246.

68 M.-C. Lai, M.V. Lombardo, S. Baron-Cohen, *Autism*, „The Lancet”, t. 383, nr 9920 (marzec 2014), DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61539-1, s. 896–910.

69 S. Boseley, *Lancet retracts 'utterly false' MMR paper*, <https://www.theguardian.com/society/2010/feb/02/lancet-retracts-mmr-paper>, data publikacji: 2 lutego 2010 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.; Centers for Disease Control and Prevention, *Vaccines Do Not Cause Autism Concerns*, <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>, data publikacji: 25 sierpnia 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

związek przyczynowo-skutkowy. Wszystko wskazuje na to, że liczba śmierci z powodu COVID-19 jest niedoszacowana, a nie przeszacowana, pomimo chorób współistniejących, które przyczyniają się do tragicznego przebiegu COVID-19<sup>70</sup>. Nie ma natomiast takiej zależności w przypadku wielu domniemych NOP-ów. Badania takie prowadzi się, nie tylko analizując mechanizm molekularny. Ważne są również badania pozwalające stwierdzić, czy w związku ze szczepieniami zwiększa się częstość występowania jakiejś choroby, nawet jeśli mechanizm molekularny nie jest znany. Przykładem takim jest porażenie Bella (porażenie nerwu twarzowego). Mechanizm tej choroby nie jest znany, więc nie można, tak jak w przypadku trombocytopenii wywołanej przez heparynę czy szczepionki, posłużyć się markerami molekularnymi. Można jednak zauważyć, że częstość zapadania na tę chorobę zwiększa się w związku ze stosowaniem szczepień. Dlatego wiemy, że występuje ona najpewniej wśród szczepionych, o ile jest więcej osób na sto tysięcy, w związku z akcją szczepień<sup>71</sup>. Artykuł opublikowany przez Erica Yuk Fai Wana i współpracowników sugeruje, że statystycznie wystąpiło 4,8 przypadków na sto tysięcy osób zaszczepionych za pomocą CoronaVac i 2,0 przypadków na sto tysięcy osób zaszczepionych za pomocą BNT162b2. Rocznie wykrywa się około 20–30 przypadków porażenia Bella na sto tysięcy osób<sup>72</sup>. Od dawna widoczny staje się jednak związek między szczepieniami a tą chorobą<sup>73</sup>. W większości przypadków schorzenie to ustępuje<sup>74</sup>. Jeśli mechanizm samego porażenia zostanie poznany, będzie również można lepiej zapobiegać chorobie niezależnie od czynnika ją indukującego. Pokazuje to więc, że zjawisko NOP-u bada się na dwa sposoby, poszukując mechanizmów molekularnych (przykład przeciwciała przeciwko PF4), jak również wykonując analizy matematyczne, tak jak w przypadku porażenia Bella.

W miejscu dyskusji nad terminem NOP-u warto poruszyć jeszcze jeden aspekt – semantyczny. **Krytycy szczepień zaczynają nagminnie wykorzystywać niską ochronę szczepień przed infekcją, sugerując brak skuteczności szczepionek w ogóle. W rzeczywistości manipulują opinią publiczną, która rozumie to jako sugestię, że szczepienia nie chronią przed chorobą (objawową). Wykorzystują do tego celu retorykę, według której osoba zainfekowana jest tą samą, co osoba chora (objawowa). COVID-19 ujawnił wiele problemów językowych, które są rozwiązywalne, o ile ludzie próbują się porozumieć, a nie wchodzić w konflikty.** Tak więc najpierw kwestionujący COVID-19 twierdzili, że go nie ma, bo nie u każdego zainfekowanego występują objawy. Natomiast teraz twierdzą, że szczepionki nie chronią przed chorobą, ponieważ nie chronią przed

70 D. Adam, *The pandemic's true death toll: millions more than official counts*, „Nature”, t. 601, nr 7893 (styczeń 2022), DOI: 10.1038/d41586-022-00104-8, s. 312–315.

71 E.Y.F. Wan i in., dz. cyt.

72 A.G. Marson, R. Salinas, *Clinical Evidence: Bell's palsy*, „Western Journal of Medicine”, t. 173, nr 4 (październik 2000), DOI: 10.1136/ewjm.173.4.266, s. 266.

73 M. Mutsch i in., *Use of the Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland*, „New England Journal of Medicine”, t. 350, nr 9 (lutym 2004), DOI: 10.1056/nejmoa030595, s. 896–903.

74 C.U. Pereira i in., *Peripheral Facial Palsy: Anatomy And Physiology. An Update*, „The Internet Journal of Neurosurgery”, t. 2, nr 2 (grudzień 2004), <http://ispub.com/IJNS/2/2/11553>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

zakazaniem – chociaż chronią przed hospitalizacją. Niektóre osoby, które przechodzą infekcję bezobjawowo, mają problem, gdy nazywa się je chorymi, ale nie mają nic przeciwko nazywaniu ich ozdrowieńcami, o ile przysługują im jakieś prawa z tego powodu. Można tu zadać pytanie: Jeśli nie byli chorzy, to z czego ozdrowieli? Inny przykład. W czasie badań klinicznych rejestruje się NOP-y wśród osób, które otrzymały roztwór soli fizjologicznej (grupa placebo – kontrolna). Jak ktoś, kto nie dostał szczepionki, może mieć niepożądany odczyn poszczepienny? Pokazuje to, że pewne określenia są kwestią konwencji i dobrej woli prowadzących dialog. Jeśli jednak ktoś chce wykorzystać pewną terminologię do swoich celów, tak jak twierdzący, że szczepienia nie są skuteczne, bo słabo chronią przed infekcjami, i tak to robi. Oczywiście subtelności językowe są czasem przyczyną nieporozumień, kwestią przyjętych konwencji, ale czasem też celowych manipulacji. Czy uprawnione jest mówienie, że trwające teraz szczepienia u dorosłych to eksperyment? Wiele wskazuje na to, że określenie to jest używane przez krytyków szczepień w sensie eksperymentu medycznego, tak jak gdy mowa o stosowaniu nowej terapii, np. HE-ATMP<sup>75</sup>. Takie stwierdzenie może być jednak traktowane jako pomówienie. Tym bardziej, że to określenie ma pod względem historycznym bardzo negatywne konotacje<sup>76</sup>. Pojęcie to używane jest jednak obecnie częściej w znaczeniu pozytywnym. Może to być na przykład wspomniana przed chwilą terapia onkologiczna CAR-T u niektórych pacjentów<sup>77</sup>. Obecnie prowadzone szczepienie nie jest eksperymentem medycznym, nawet w pozytywnym tego słowa znaczeniu<sup>78</sup>, a stosowaniem zarejestrowanych szczepionek. Ponadto w świecie medycznym niektórych substancji lekarze mogą używać na swoją odpowiedzialność – nazywa się to użyciem *off-label*<sup>79</sup>. Taka sytuacja ma miejsce na przykład w przypadku amantadyny, ale może być to w przyszłości przedmiotem sporu prawnego<sup>80</sup>. Natomiast w potocznym rozumieniu słowa „eksperyment” cały czas badamy różne substancje, które od lat znajdują się na rynku i są dopuszczone do stosowania. W tym sensie cały czas trwają różne eksperymenty związane z większością leków, na przykład aspiryną czy antybiotykami, wobec których pojawiają się szczepy odporne, tak jak pojawiają się szczepy odporne na leki przeciwko HIV itd.<sup>81</sup> Osoby spoza świata medycyny mogą udawać, że pomyliły słowo eksperyment stosowane w potocznym znaczeniu ze sformułowaniem eksperyment medyczny. Medykom czy biologom taka linia obrony nie pomoże.

75 M. Juan i in., *Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Antigen Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001*, „Human Gene Therapy”, t. 32, nr 19–20 (październik 2021), DOI: 10.1089/hum.2021.168, s. 1004–1007.

76 B. Towers, *Medical experiments on human beings*, „Journal of Medical Ethics”, t. 7, nr 1 (marzec 1981), DOI: 10.1136/jme.7.1.19, s. 19–23.

77 I. Zdolińska-Malinowska, *Eksperymentalne terapie komórkowe – bezpieczeństwo i kwestie etyczne*, <https://www.termedia.pl/onkologia/Eksperymentalne-terapie-komorkowe-bezpieczenstwo-i-kwestie-etyczne,45001.html>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

78 FDA, *Clinical Research Versus Medical Treatment* (22 marca 2018 r.), <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/clinical-research-versus-medical-treatment>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

79 O. Sierpniowska, *Leczenie off-label – poza wskazaniami*, <https://www.gdziepolek.pl/artykuly/leczenie-off-label-pozza-wskazaniami>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

80 *Węzeł prawnomedyczny*, <https://www.termedia.pl/mz/Wezel-prawnomedyczny,41053.html>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

81 World Health Organization, *HIV Drug Resistance* (20 listopada 2020 r.), <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

W tym kontekście omówić można jeszcze raz pojęcia prewencja i profilaktyka versus leczenie. Jak wykazano na przykładach powyżej, granica między prewencją a leczeniem jest płynna. Wielkim uproszczeniem jest twierdzenie, że szczepionki to tylko profilaktyka. W dobie immunoterapii zasadne jest, według autora, użycie sformułowania, że szczepienia prowadzą do powstania naturalnych terapii przypominających CAR-T czy przeciwciała produkowane biotechnologicznie. Z drugiej strony, lista leków stosowanych prewencyjnie stale rośnie.

Podsumowując aspekt niepożądanych odczynów poszczepiennych, szczepienie jest jak trening. Jak każdy trening, tak i ten wiąże się z ryzykiem. Można tu nawet przywołać naukę jazdy na rowerze przez dziecko: w ciągu 10 lat na oddziałach ratunkowych w Stanach Zjednoczonych leczono z powodu urazów ponad 2,2 miliona dzieci w wieku od 5 do 17 lat; doszło też oczywiście do wypadków śmiertelnych<sup>82</sup>. Chłopcom grającym w piłkę nożną na Wyspach Brytyjskich zakazano treningów strzelania bramek głową, ze względu na prowadzące do nieodwracalnych zmian w OUN mikrowstrząsy mózgu<sup>83</sup>. Balet powinien właściwie być zakazany, biorąc pod uwagę problemy ortopedyczne<sup>84</sup> czy problemy z płodnością wśród tancerek<sup>85</sup>. Ale takich decyzji się nie podejmuje. Bądźmy konsekwentni. Ustawmy poprzeczkę dla zagrożeń versus korzyści na podobnym poziomie w różnych aspektach naszego życia w Polsce, tak jak chcemy ustawić w odniesieniu do szczepień. Zawsze kiedy nabywamy nowych umiejętności, ryzykujemy, ale dzięki nowym umiejętnościom otwierają się też nowe możliwości. **W przypadku szczepień ryzyko jest o wiele mniejsze niż możliwości, które daje społeczności ta profilaktyka. Oczywiście szacunek dla osób, które zmarły czy zachorowały z powodu szczepień, jak również wypłacanie odszkodowań, powinny być bezdyskusyjne. Nie możemy jednak wskazywać NOP-ów tam, gdzie ich nie ma, tak jak to miało miejsce w przypadku autyzmu.**

## 4. Terapie farmakologiczne a szczepienia

Szczepienia zasadniczo dotyczą osób zdrowych. Tylko wyjątkowo szczepionki (inne niż przeciw COVID-19) stosuje się jako terapię. Niemniej jednak szczepienie prowadzi do generacji przeciwciał i komórek, które uważane są za immunoterapię. W przypadku

82 L.J. Spence i in., *Fatal bicycle accidents in children: A plea for prevention*, „Journal of Pediatric Surgery”, t. 28, nr 2 (luty 1993), DOI: 10.1016/s0022-3468(05)80278-7, s. 214–216; R.J. McAdams i in., *Bicycle-related injuries among children treated in US emergency departments, 2006-2015*, „Accident Analysis & Prevention”, t. 118 (wrzesień 2018), DOI: 10.1016/j.aap.2018.05.019, s. 11–17.

83 *Concussion in sport: fair play for young people* (editorial), „The Lancet”, t. 382, nr 9904 (listopad 2013), DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62310-7, s. 1536; J.M. Williams i in., *English professional football players concussion knowledge and attitude*, „Journal of Sport and Health Science”, t. 5, nr 2 (czerwiec 2016), DOI: 10.1016/j.jshs.2015.01.009, s. 197–204.

84 J. Chertoff, *Ballerina Feet: Injury Risks, Treatment, and Permanent Damage*, <https://www.healthline.com/health/ballerina-feet#common-injuries>, data publikacji: 8 listopada 2019 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

85 J. Witkoś, P. Wróbel, *Menstrual disorders in amateur dancers*, „BMC Women's Health”, t. 19, nr 1 (lipiec 2019), DOI: 10.1186/s12905-019-0779-1.



terapii wyróżnia się tu terapię przeciwwirusową, jak również terapię objawową. Dodatkowo medycy prowadzą działania premedykacyjne. Typowym przykładem jest tzw. osłonowe podawanie antybiotyków. Podobne działanie można sobie wyobrazić w przypadku COVID-19 po wykryciu obecności wirusa, nawet przed wystąpieniem objawów (terapia wyprzedzająca). Prowadziłoby to oczywiście do powstania olbrzymiej liczby efektów niepożądanych u osób, które nawet takiej terapii nie wymagają. Terapie przeciwko COVID-19 są bardzo ważne. Ze szpitali wypisano około 85% hospitalizowanych. Są to więc miliony ludzi w Europie. **Bez wątpienia wiele osób hospitalizowanych umarłoby, gdyby nie olbrzymi wysiłek personelu medycznego i stosowanie odpowiednio dobranych terapii. Niemniej jednak terapie nie mogły szybko zastąpić szczepień, ze względu na masowość występowania choroby i jej podstępny przebieg.** Problem ten występuje również obecnie. W ciągu zaledwie kilku dni, w czasie których terapie przeciwwirusowe (powodujące efekty uboczne) mogą być bardzo skuteczne (I faza), choroba u niektórych pacjentów przechodzi w fazę, gdy ryzyko śmierci gwałtownie rośnie (II/III faza), a terapie te nie są już najczęściej skuteczne<sup>86</sup>. Nie tylko dobór terapii jest trudny, ale również dobór momentu ich zastosowania. Lek skuteczny w I fazie może być szkodliwy w II czy III, a lek skuteczny w II może być szkodliwy w I fazie tej choroby.

Przejście z I w II fazę COVID-19 zdarza się rzadko (około 10–15% przypadków infekcji objawowych przechodzi do fazy II) i nie wiadomo, u kogo do niego dojdzie, więc nie można zastosować powszechnie leków o poważnych działaniach ubocznych i przy tym drogich. Pacjenci udają się do punktów diagnostycznych bardzo późno, często w piątym dniu objawów, kiedy wiremia powoli się kończy. Niestety nie było markerów biochemicznych, genetycznych czy molekularnych pozwalających stwierdzić, u których osób choroba przejdzie z I w II/III fazę<sup>87</sup>. W II fazę, jak wskazano wyżej, do tej pory choroba przechodziła u około 10% objawowych zainfekowanych, a w fazę III u około 1% z tej grupy<sup>88</sup>. Dopiero teraz pojawiają się doniesienia o kandydatach na takie markery<sup>89</sup>. Niemniej jednak wciąż brak jest pewności co do ich skuteczności<sup>90</sup>. Jeśli nawet takie markery

86 P.E. Marik i in., *MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale*, „Expert Review of Anti-infective Therapy”, t. 19, nr 2 (sierpień 2020), DOI: 10.1080/14787210.2020.1808462, s. 129–135; L. Zhang i in., *Characterizing COVID-19 Transmission: Incubation Period, Reproduction Rate, and Multiple-Generation Spreading*, „Frontiers in Physics”, t. 8 (styczeń 2021), DOI: 10.3389/fphy.2020.589963.

87 C.J. Nicholson i in., *Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores*, „eClinicalMedicine”, t. 33 (marzec 2021), DOI: 10.1016/j.eclim.2021.100765, s. 100765; A. Biji i in., *Identification of COVID-19 prognostic markers and therapeutic targets through meta-analysis and validation of Omics data from nasopharyngeal samples*, „EBioMedicine”, t. 70 (sierpień 2021), DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103525.

88 B. Hu i in., *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19*, „Nature Reviews Microbiology”, t. 19 (październik 2020), DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7, s. 1–14; L.-Y.R. Wong, S. Perlman, *Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses – are we our own worst enemy?*, „Nature Reviews Immunology” (listopad 2021), DOI: 10.1038/s41577-021-00656-2.

89 X. Li, K.K.W. To, *Biomarkers for severe COVID-19*, „EBioMedicine”, t. 68 (czerwiec 2021), DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103405.

90 S. Kreutmair i in., *Distinct immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia*, „Immunity”, t. 54, nr 7 (lipiec 2021), DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.002, s. 1578–1593.e5; M. Yekelchik i in., *Flower lose, a cell fitness marker, predicts COVID-19 prognosis*, „EMBO Molecular Medicine”, t. 13, nr 11 (październik 2021), DOI: 10.15252/

okazałyby się diagnostyczne i potwierdziłaby się skuteczność leków doustnych, takich jak ritonawir (rytonawir), to nadal konieczne byłoby wczesne diagnozowanie infekcji SARS-CoV-2 i równoczesne wykorzystanie takich markerów<sup>91</sup>. Sama celowana terapia farmakologiczna to koszt kilku tysięcy złotych dla pacjenta (bez obsługi personelu itd.). Terapie celowane mogą prowadzić do lekooporności, co występowało na przykład w AIDS. Zapewne dlatego paxlovid zawiera dwa związki: nową substancję chemiczną, obecnie oznaczoną jako „PF-07321332” oraz rytonawir stosowany w AIDS. W powstaniu tej terapii brali udział Polacy<sup>92</sup>. O ile nie ma powodu, żeby oczekiwać genotoksycznego wpływu rytonawiru, to molnupiravir może być bardzo genotoksyczny<sup>93</sup>. Wydano również ostrzeżenie o działaniu jatrogennym paxlovidu<sup>94</sup>.

Trudno się także spodziewać, że pojawi się szybko terapia celowana, spełniająca kryteria wymagane dla OTC (bez recepty) przeciwko SARS-CoV-2 (I faza). Terapie stosowane po tym, jak przestają działać leki przeciwwirusowe (II/III faza np. tocilizumab), są bardzo kosztowne (sama hospitalizacja też generuje bardzo duży koszt) i mniej skuteczne. Nie ma wiarygodnych danych na temat działania amantadyny u chorych z COVID-19 i jest ona ogólnie bardziej jatrogena niż szczepionki<sup>95</sup>. Pewne wątpliwości budzi fakt, że Polacy leczyci się masowo w domach amantadyną właściwie jako jedyni w Europie, a mimo to mają jeden z najwyższych wskaźników umieralności i śmiertelności.

Najbardziej optymistyczne dane pochodzące z badań *in vitro* (nie na pacjentach, ale w modelu badawczym) pokazują, że mechanizm działania amantadyny nie wykracza poza okres wirerii. Z kolei badania nad fluwoksaminą posiadają wiele luk (pacjenci, którzy umarli na COVID-19 i byli leczeni fluwoksaminą, nie dotrwali do końca leczenia) i była ona testowana od pierwszego do siódmego dnia występowania objawów. NIH (National Institutes of Health) odradza jej stosowanie, ale prowincja Ontario dopuściła taką możliwość.

Sterydy (steroidy) wziewne dają efekt u pacjentów, którzy wymagają suplementacji tlenem (II faza). Wypada również zadać pytanie, co by było, gdyby zacząć podawać leki

---

emmm.202013714; Y. Kimura i in., *Identification of serum prognostic biomarkers of severe COVID-19 using a quantitative proteomic approach*, „Scientific Reports”, t. 11, nr 1 (październik 2021), DOI: 10.1038/s41598-021-98253-9, s. 20638; V. Singh i in., *A deep learning approach for predicting severity of COVID-19 patients using a parsimonious set of laboratory markers*, „iScience”, t. 24, nr 12 (grudzień 2021), DOI: 10.1016/j.isci.2021.103523, s. 103523.

91 R. Abdelnabi i in., *The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model*, „EBioMedicine”, t. 72 (październik 2021), DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103595, s. 103595.

92 W. Rut i in., *SARS-CoV-2 Mpro inhibitors and activity-based probes for patient-sample imaging*, „Nature Chemical Biology” (październik 2020), DOI: 10.1038/s41589-020-00689-z, s. 1-7.

93 B. Malone, E. A. Campbell, *Molnupiravir: coding for catastrophe*, „Nature Structural & Molecular Biology”, t. 28, nr 9 (wrzesień 2021), DOI: 10.1038/s41594-021-00657-8, s. 706-708.

94 J. Heskin i in., *Caution required with use of ritonavir-boosted PF-07321332 in COVID-19 management*, „The Lancet”, t. 399, nr 10319 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02657-X, s. 21-22.

95 C. Chang, K. Ramphul, *Amantadine* (12 października 2019 r.), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499953/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

steroidowe wszystkim od pierwszego dnia. Byłoby to zapewne działanie kontrowersyjne, ponieważ działają one immunosupresyjnie i u niektórych pacjentów mogłyby wywołać osłabienie działania układu odpornościowego, próbującego w I fazie choroby skutecznie zwalczyć wirus. Pierwsze wyniki badań nad sterydami w kontekście COVID-19 sugerowały, że nie dają one efektu, jeśli suplementacja tlenem nie jest wymagana<sup>96</sup>. Niektóre prace sugerują, że stosowanie ich na początku I fazy może być bardziej szkodliwe niż korzystne<sup>97</sup>, inne sugerują efekt korzystny<sup>98</sup>. Badanie było przeprowadzone, kiedy osoby poddane terapii nie były szczepione. Oddaje to złożoność problemu terapii COVID-19. Lek, który pomaga w II fazie, może szkodzić w I. Dodatkowo wpływ na osoby zaszczepione może być inny niż na niezaszczepione, nawet w tej samej fazie choroby<sup>99</sup>. Wszystko to wskazuje na potrzebę personalizacji terapii.

Szczepienie czy przechorowanie (o ile ktoś nie ma dużego niedoboru odporności) powoduje produkcję w organizmie kilkudziesięciu (w uproszczeniu) „naturalnych leków” – naturalnych immunoterapeutyków (są to głównie przeciwciała, limfocyty T i limfocyty B, skierowane przeciwko SARS-CoV-2), i formalnie na tym etapie można to nazwać profilaktyką. Trudno, żeby wirus uodpornił się równocześnie na kilkadziesiąt immunoterapii. Krótco po szczepieniu lub przechorowaniu stężenie przeciwciał czy liczba komórek w organizmie są wysokie. Po dłuższym czasie od szczepienia/przechorowania stężenie tych „leków” spada, ale ich produkcja zostanie szybko wznowiona pierwszego dnia infekcji (zaszczepieni) czy reinfekcji (ozdrowieńcy)<sup>100</sup>. Pokazuje to również, jaka jest różnica czasu w rozpoczęciu stosowania „farmakoterapii” (dzięki opisanej wyżej profilaktyce „naturalnych leków”) u zaszczepionych i ozdowieńców *versus* u osób, które chciałyby oprzeć się tylko na klasycznej farmakoterapii, nawet gdyby istniały markery molekularne, pozwalające stwierdzić, u kogo choroba przejdzie z I do II/III fazy. Można więc wskazać – w celu popularnonaukowego wyjaśnienia zjawiska – że u około 75% spośród tych, którzy umarliby na COVID-19, zanim się zaszczepili, wykonując szczepienie za kilkaset złotych, możliwe byłoby osiągnięcie takiego efektu terapeutycznego, jaki daje terapia CAR-T u chorych na białaczki czy chłoniaki, kosztująca ponad 1,5 miliona złotych (dla pojedynczego pacjenta)<sup>101</sup>.

96 COVID-19 Treatment Guidelines, *Corticosteroids*, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

97 A.K. Sahu i in., *Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*, „QJM: An International Journal of Medicine”, t. 114, nr 7 (lipiec 2021), DOI: 10.1093/qjmed/hcab212, s. 455–463.

98 D. Mangin, M. Howard, *The use of inhaled corticosteroids in early-stage COVID-19*, „The Lancet”, t. 398, nr 10303 (wrzesień 2021), DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01809-2, s. 818–819.

99 A.K. Sahu i in., dz. cyt.

100 V. Oberhardt i in., *Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine*, „Nature”, t. 597, nr 7875 (wrzesień 2021), DOI: 10.1038/s41586-021-03841-4, s. 268–273.

101 R. Borgert, *Improving Outcomes and Mitigating Costs Associated With CAR T-Cell Therapy*, <https://www.ajmc.com/view/improving-outcomes-and-mitigating-costs-associated-with-car-t-cell-therapy>, data publikacji: 18 sierpnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

Pojęcie profilaktyki jest płynne. Owszem, osoby z COVID-19 w I fazie choroby mogą być leczone lekami przeciwwirusowymi. Jednak w przypadku tych osób, u których bez leczenia choroba nie weszłaby w II fazę, można się spierać, czy zastosowanie szkodliwych terapii jest działaniem leczniczym, czy profilaktycznym. W przypadku AIDS stosowanie leków przeciwwirusowych uznaje się za leczenie prewencyjne, ponieważ zaleca się ich stosowanie zanim pojawią się objawy, a wiremia już trwa. Lista leków, które rozważa się jako profilaktyczne, stale rośnie<sup>102</sup>. Podobnie rzecz ma się nawet z profilaktyką przeciwnowotworową raka szyjki macicy i wskazaniem, kiedy konieczna jest interwencja chirurgiczna, to jest na którym stopniu Bethesda. Jest to problem o tyle związany z COVID-19, że za te zmiany odpowiada ludzki wirus brodawczaka – HPV. Część z tych zmian wycofuje się sama, jednak usuwanie wczesnych zmian przednowotworowych nie jest obojętne dla płodności kobiety, a tylko niewielki odsetek kobiet z łagodnymi zmianami będzie miał raka<sup>103</sup>.

Bardzo często mylimy profilaktykę z leczeniem czy premedykacją. Nie tylko szczepienia stosuje się profilaktycznie – heparyna czy antybiotyki podawane w COVID-19 stosowane są jako premedykacja. Antybiotyki mają działania uboczne. Ich powszechne stosowanie przyczynia się do pojawiania się szczepów opornych, które mogą spowodować pandemię groźniejszą niż ta spowodowana przez SARS-CoV-2<sup>104</sup>. Heparyna powoduje trombocytopenię, na zasadzie podobnego mechanizmu jak szczepionki<sup>105</sup>.

Niemniej jednak fakt, że szczepienia odgrywają pozytywną rolę, nie oznacza, że terapie nie będą potrzebne. Nadal mogą być one zastosowane u osób, które nie odpowiedzą na szczepienia (*non responders*, czyli ci, u których szczepienie „nie działa”). Ponadto wiele wyników badań nad SARS-CoV-2 może przydać się w przyszłości – nawet tych, które ostatnio nagłaśniane są w Polsce przez media, dotyczących tego, kto jest podatny genetycznie na ciężki przebieg COVID-19<sup>106</sup>. Podatność ta, sądząc po mechanizmie, który prawdopodobnie się za nią kryje, może dotyczyć nie tylko SARS-CoV-2, ale również innych tego typu wirusów.

102 Security Health Plan, *Preventive Drug List* (2021), <https://www.securityhealth.org/-/media/Employers/2021-Preventive-Drug-List--COMMERCIAL-FINA--PDF-for-web-onlyL.pdf?la=en&hash=38E9ED3157207C3781E58122B21ECF9F>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.

103 R. Nayar, D.C. Wilbur, *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective*, „Acta Cytologica”, t. 61, nr 4–5 (2017), DOI: 10.1159/000477556, s. 359–372.

104 C.L. Ventola, *The Antibiotic Resistance Crisis: Part 2: Management Strategies and New Agents*, „Pharmacy and Therapeutics”, t. 40, nr 5 (maj 2015), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4422635/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r., s. 344.

105 R. Wieczorek-Godlewska, M. Durlik, *Małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT) z perspektywy nefrologa. Zasady rozpoznawania i leczenia*, „Forum Nefrologiczne” t. 4, nr 4 (2011), [https://journals.viamedica.pl/renal\\_disease\\_and\\_transplant/article/viewFile/18508/14538](https://journals.viamedica.pl/renal_disease_and_transplant/article/viewFile/18508/14538), dostęp: 23 stycznia 2022 r., s. 295–305.

106 D.J. Downes i in., *Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus*, „Nature Genetics”, t. 53, nr 11 (listopad 2021), DOI: 10.1038/s41588-021-00955-3, s. 1606–1615; Puls Medycyny, *Polscy naukowcy wskazali gen zwiększający ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Istotny krok do wygrania z pandemią*, <https://pulsmedycyny.pl/polscy-naukowcy-wskazali-gen-zwiekszajacy-ryzyko-ciezkiego-przebiegu-covid-19-istotny-krok-do-wygrania-z-pandemia-1138519>, data publikacji: 13 stycznia 2022 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

Poprawie powinna więc ulec diagnostyka, zmierzająca w kierunku wykrywania, u kogo choroby takie jak COVID-19, mogą przechodzić z fazy I w fazy II/III. Zapewne nie da się jednak przed postawieniem diagnozy przewidzieć tego we wszystkich przypadkach, ponieważ mają na to wpływ nawet takie zmienne, jak efekt dawki wirusa. Potrzebne są monitorowane markery przejścia choroby z fazy I do II, badane równocześnie z wykrywaniem czynnika infekcyjnego. Terapie skuteczne w I fazie mogą powodować efekty szkodliwe tylko w III fazie, a te korzystne w II czy III mogą być szkodliwe w I. Przejście między tymi fazami jest płynne. Nawet gdyby powstały skuteczne przeciwwirusowe terapie celowane, to będą one wykazywały efekty uboczne i nie powinny być podawane wszystkim, we wszystkich fazach choroby.

Tabela 1. Podsumowanie różnic między terapiami a szczepieniami (COVID-19).

Terapie farmakologiczne	Szczepienie
Można stosować od pierwszego dnia objawów, ale wykazują efekty uboczne. Większość pacjentów zgłasza się do lekarza, kiedy leczenie przyczynowe staje się nieskuteczne.	Działa od pierwszego dnia infekcji u tzw. responderów. Około 5 dni przed objawami.
Leczenie powoduje efekty uboczne (paxlovid, remdesivir itd.). Przykładowo, heparyna podawana jako premedykacja powoduje TTC częściej niż szczepienia.	Bardzo mało efektów ubocznych.
Brak możliwości przyjęcia dużej liczby osób do szpitali. Nie ma skutecznych terapii bez recepty.	Można szczepić stopniowo wszystkich. Po szczepieniu u responderów recepta nie jest potrzebna – są zabezpieczeni naturalną immunoterapią.
Oporność na leki przeciwwirusowe podawane pojedynczo powstaje szybko. Antybiotyki przeciwbakteryjne podawane są premedykacyjnie, wykazują efekty uboczne. Prowadzą one do pojawienia się opornych szczepów bakterii, które mogą wywołać kolejne pandemie.	Odpowiedź naturalna. O wiele trudniej, aby wytworzyła się oporność SARS-CoV-2 umożliwiającą wywołanie poważnej choroby, bo powstaje kombinacja przeciwciał i limfocytów T. Odporność immunologiczna stopniowo zanika.
Terapie skuteczne w I fazie choroby mogą szkodzić w II i III fazie, a skuteczne w fazach II i III mogą szkodzić w I fazie choroby.	Szczepienia zapobiegają przejściowo, u większości zaszczepionych, rozwojowi I fazy choroby. Zapobiegają przejściu w II/III fazę choroby u większości zaszczepionych, u których bez szczepienia choroba przeszłaby w groźny dla życia etap.
Często wysoka cena.	Niska cena.
Nie wiemy, u kogo choroba z I fazy wejdzie w II/III fazę bez leczenia. Nie ma markerów diagnostycznych monitorowania dynamicznego. Konieczne byłoby ich badanie w pierwszych dniach objawów, razem z testem na obecność SARS-CoV-2.	Nie wiemy, u kogo choroba wejdzie w II/III fazę bez szczepienia. Nie ma markerów diagnostycznych. Tu wymagane są markery genetyczne, a one nie sprawdzają się przy dużych dawkach wirusa.

## Bibliografia

---

### Literatura

- » Abdelnabi R. i in., *The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model*, „EBioMedicine”, t. 72 (październik 2021), DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103595.
- » Adam D., *The pandemic's true death toll: millions more than official counts*, „Nature”, t. 601, nr 7893 (styczeń 2022), DOI: 10.1038/d41586-022-00104-8.
- » Allan-Blitz L.-T., Klausner J.D., *A Real-World Comparison of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Testing versus PCR Testing in Florida*, „Journal of Clinical Microbiology”, t. 59, nr 10 (wrzesień 2021), DOI: 10.1128/jcm.01107-21.
- » Angyal A. i in., *T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naive UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study*, „The Lancet Microbe”, t. 3, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00275-5.
- » Arepally G.M., *Heparin-induced thrombocytopenia*, „Blood”, t. 129, nr 21 (maj 2017), DOI: 10.1182/blood-2016-11-709873.
- » Bahl A. i in., *Vaccination reduces need for emergency care in breakthrough COVID-19 infections: A multicenter cohort study*, „The Lancet Regional Health – Americas” (wrzesień 2021), DOI: 10.1016/j.lana.2021.100065.
- » Biji A. i in., *Identification of COVID-19 prognostic markers and therapeutic targets through meta-analysis and validation of Omics data from nasopharyngeal samples*, „EBioMedicine”, t. 70 (sierpień 2021), DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103525.
- » Bilotta C. i in., *COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis*, „Frontiers in Immunology”, t. 12 (2021), DOI: 10.3389/fimmu.2021.729251.
- » Binnicker M.J., *Can Testing Predict SARS-CoV-2 Infectivity? The Potential for Certain Methods to be a Surrogate for Replication-Competent Virus*, „Journal of Clinical Microbiology” (sierpień 2021), DOI: 10.1128/jcm.00469-21.
- » Bonhoeffer J., Heininger U., *Adverse events following immunization: perception and evidence*, „Current Opinion in Infectious Diseases”, t. 20, nr 3 (czerwiec 2007), <http://lib.ajaums.ac.ir/booklist/955899.pdf>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Booth J.S., Toapanta F.R., *B and T Cell Immunity in Tissues and Across the Ages*, „Vaccines”, t. 9, nr 1 (styczeń 2021), DOI: 10.3390/vaccines9010024.
- » Cameroni E. i in., *Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift*, „Nature” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41586-021-04386-2.
- » Cao Y. i in., *Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies*, „Nature” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41586-021-04385-3.
- » Carreño J.M. i in., *Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron*, „Nature” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41586-022-04399-5.

- » ten Cate H., *Surviving Covid-19 with Heparin?*, „New England Journal of Medicine”, t. 385, nr 9 (sierpień 2021), DOI: 10.1056/nejme2111151.
- » Chen F. i in., *Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility*, „Human Reproduction” (listopad 2021), DOI: 10.1093/humrep/deab238.
- » Choi Y.Y. i in., *Safety Monitoring after the BNT162b2 COVID-19 Vaccine among Adults Aged 75 Years or Older*, „Journal of Korean Medical Science”, t. 36, nr 45 (listopad 2021), DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e318.
- » *Concussion in sport: fair play for young people* (editorial), „The Lancet”, t. 382, nr 9904 (listopad 2013), DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62310-7.
- » Docherty A.B. i in., *Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK*, „The Lancet Respiratory Medicine”, t. 9, nr 7 (lipiec 2021), DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00175-2.
- » Doerfler W., *Viral Vector DNA- and RNA-Based SARS-CoV-2 Vaccines: Possible Integration into the Human Genome Are Adenoviral Genes Expressed in Vector-based Vaccines?*, „Virus Research” (czerwiec 2021), DOI: 10.1016/j.virusres.2021.198466.
- » Downes D.J. i in., *Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus*, „Nature Genetics”, t. 53, nr 11 (listopad 2021), DOI: 10.1038/s41588-021-00955-3.
- » Fearon E. i in., *SARS-CoV-2 antigen testing: weighing the false positives against the costs of failing to control transmission*, „The Lancet Respiratory Medicine”, t. 9, nr 7 (lipiec 2021), DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00234-4.
- » Files J.K. i in., *Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection*, „The Journal of Clinical Investigation”, t. 131, nr 1 (styczeń 2021), DOI: 10.1172/JCI140491.
- » Gallina I., Duxin J.P., *A safe fix for alcohol-derived DNA damage*, „Nature”, t. 579, nr 7800 (marzec 2020), DOI: 10.1038/d41586-020-00462-1.
- » García-Nicolás O. i in., *No Evidence for Human Monocyte-Derived Macrophage Infection and Antibody-Mediated Enhancement of SARS-CoV-2 Infection*, „Frontiers in Cellular and Infection Microbiology”, t. 11 (2021), DOI: 10.3389/fcimb.2021.644574.
- » Goldberg Y. i in., *Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel*, „New England Journal of Medicine” (październik 2021), DOI: 10.1056/nejmoa2114228.
- » Hansen C.H. i in., *Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study*, „The Lancet”, t. 397, nr 10280 (marzec 2021), DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00575-4.
- » Healy B. i in., *The impact of false positive COVID-19 results in an area of low prevalence*, „Clinical Medicine”, t. 21, nr 1 (styczeń 2021), DOI: 10.7861/clinmed.2020-0839.

- » Heskin J. i in., *Caution required with use of ritonavir-boosted PF-07321332 in COVID-19 management*, „The Lancet”, t. 399, nr 10319 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02657-X.
- » Heymans S., Cooper L.T., *Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms*, „Nature Reviews Cardiology” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41569-021-00662-w.
- » Hillson K. i in., *Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination*, „The Lancet”, t. 398, nr 10312 (listopad 2021), DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02282-0.
- » Horejs C., *From lipids to lipid nanoparticles to mRNA vaccines*, „Nature Reviews Materials” (wrzesień 2021), DOI: 10.1038/s41578-021-00379-9.
- » Hu B. i in., *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19*, „Nature Reviews Microbiology”, t. 19 (październik 2020), DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- » Hupert N. i in., *Heterologous vaccination interventions to reduce pandemic morbidity and mortality: Modeling the US winter 2020 COVID-19 wave*, „Proceedings of the National Academy of Sciences”, t. 119, nr 3 (styczeń 2022), DOI: 10.1073/pnas.2025448119.
- » Husby A. i in., *SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study*, „BMJ”, t. 375 (grudzień 2021), DOI: 10.1136/bmj-2021-068665.
- » Jemielity J., *Novel 'anti-reverse' cap analogs with superior translational properties*, „RNA”, t. 9, nr 9 (wrzesień 2003), DOI: 10.1261/rna.5430403.
- » Jörrißen P. i in., *Antibody Response to SARS-CoV-2 Membrane Protein in Patients of the Acute and Convalescent Phase of COVID-19*, „Frontiers in Immunology”, t. 12 (2021), DOI: 10.3389/fimmu.2021.679841.
- » Juan M. i in., *Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Antigen Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001*, „Human Gene Therapy”, t. 32, nr 19–20 (październik 2021), DOI: 10.1089/hum.2021.168.
- » Kimura Y. i in., *Identification of serum prognostic biomarkers of severe COVID-19 using a quantitative proteomic approach*, „Scientific Reports”, t. 11, nr 1 (październik 2021), DOI: 10.1038/s41598-021-98253-9.
- » Kojima N., Klausner J.D., *Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection*, „The Lancet Infectious Diseases”, t. 22, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00676-9.
- » Kreutmair S. i in., *Distinct immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia*, „Immunity”, t. 54, nr 7 (lipiec 2021), DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.002.
- » Lai M.-C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S., *Autism*, „The Lancet”, t. 383, nr 9920 (marzec 2014), DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61539-1, s. 896–910.



- » Layfield L.J. i in., *SARS-CoV-2 detection by reverse transcriptase polymerase chain reaction testing: Analysis of false positive results and recommendations for quality control measures*, „Pathology – Research and Practice”, t. 225 (wrzesień 2021), DOI: 10.1016/j.prp.2021.153579.
- » Ledford H., *Killer' immune cells still recognize Omicron variant*, „Nature”, t. 601, nr 7893 (styczeń 2022), DOI: 10.1038/d41586-022-00063-0.
- » Lee Y.H., Song G.G., *Nocebo responses in randomized controlled trials of COVID-19 vaccines*, „International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics” (październik 2021), DOI: 10.5414/CP204028.
- » Lekpa K. i in., *Negative antigen RDT and RT-PCR results do not rule out COVID-19 if clinical suspicion is strong*, „The Lancet Infectious Diseases”, t. 21, nr 9 (wrzesień 2021), DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00271-1.
- » Li X., To K.K.W., *Biomarkers for severe COVID-19*, „EBioMedicine”, t. 68 (czerwiec 2021), DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103405.
- » Liotti F. M. i in., *Assessment of SARS-CoV-2 RNA Test Results Among Patients Who Recovered From COVID-19 With Prior Negative Results*, „JAMA Internal Medicine”, t. 181, nr 5 (maj 2021), DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7570.
- » Lord C. i in., *Autism Spectrum Disorder*, „The Lancet”, t. 392, nr 10146 (sierpień 2018), DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
- » Luo F. i in., *Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine*, „Virologica Sinica”, t. 33, nr 2 (marzec 2018), DOI: 10.1007/s12250-018-0009-2.
- » Luo G. i in., *Infection fatality ratio and case fatality ratio of COVID-19*, „International Journal of Infectious Diseases”, t. 113 (grudzień 2021), DOI: 10.1016/j.ijid.2021.10.004.
- » MacDonald N.E., Dube E., *Vaccine safety concerns: Should we be changing the way we support immunization?*, „EClinicalMedicine”, t. 23 (czerwiec 2020), DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100402.
- » Macedo A., Gonçalves N., Febra C., *COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis*, „Annals of Epidemiology” (marzec 2021), DOI: 10.1016/j.annepidem.2021.02.012.
- » Maemura T. i in., *Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV-2 Infection Is Mediated by the IgG Receptors FcγRIIA and FcγRIIIA but Does Not Contribute to Aberrant Cytokine Production by Macrophages*, „mBio”, t. 12, nr 5 (październik 2021), DOI: 10.1128/mBio.01987-21.
- » Malone B., Campbell E.A., *Molnupiravir: coding for catastrophe*, „Nature Structural & Molecular Biology”, t. 28, nr 9 (wrzesień 2021), DOI: 10.1038/s41594-021-00657-8.
- » Mangin D., Howard M., *The use of inhaled corticosteroids in early-stage COVID-19*, „The Lancet”, t. 398, nr 10303 (wrzesień 2021), DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01809-2.

- » Marik P.E. i in., *MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale*, „Expert Review of Anti-infective Therapy”, t. 19, nr 2 (sierpień 2020), DOI: 10.1080/14787210.2020.1808462.
- » Marson A.G., Salinas R., *Clinical Evidence: Bell's palsy*, „Western Journal of Medicine”, t. 173, nr 4 (październik 2000), DOI: 10.1136/ewjm.173.4.266, s. 266.
- » McAdams R.J. i in., *Bicycle-related injuries among children treated in US emergency departments, 2006-2015*, „Accident Analysis & Prevention”, t. 118 (wrzesień 2018), DOI: 10.1016/j.aap.2018.05.019.
- » McGonagle D., De Marco G., Bridgewood C., *Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection*, „Journal of Autoimmunity”, t. 121 (lipiec 2021), DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102662.
- » Meslé M. M. i in., *Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021*, „Eurosurveillance”, t. 26, nr 47 (listopad 2021), DOI: 10.2807/1560-7917.es.2021.26.47.2101021.
- » Montecino-Rodriguez E., Berent-Maoz B., Dorshkind K., *Causes, Consequences, and Reversal of Immune System Aging*, „Journal of Clinical Investigation”, t. 123, nr 3 (marzec 2013), DOI: 10.1172/jci64096, s. 958–965.
- » Mutsch M. i in., *Use of the Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland*, „New England Journal of Medicine”, t. 350, nr 9 (luty 2004), DOI: 10.1056/nejmoa030595.
- » Nayar R., Wilbur D.C., *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective*, „Acta Cytologica”, t. 61, nr 4–5 (2017), DOI: 10.1159/000477556.
- » Neidleman J. i in., *mRNA vaccine-induced T cells respond identically to SARS-CoV-2 variants of concern but differ in longevity and homing properties depending on prior infection status*, „eLife”, t. 10 (październik 2021), DOI: 10.7554/eLife.72619.
- » Nguyen N.T. i in., *Outcomes and Mortality Among Adults Hospitalized With COVID-19 at US Medical Centers*, „JAMA Network Open”, t. 4, nr 3 (marzec 2021), DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0417.
- » Nicholson C.J. i in., *Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores*, „EClinicalMedicine”, t. 33 (marzec 2021), DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100765.
- » Niessl J., Sekine T., Buggert M., *T cell immunity to SARS-CoV-2*, „Seminars in Immunology”, t. 55 (czerwiec 2021), DOI: 10.1016/j.smim.2021.101505.
- » Oberhardt V. i in., *Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine*, „Nature”, t. 597, nr 7875 (wrzesień 2021), DOI: 10.1038/s41586-021-03841-4.
- » Østergaard S.D. i in., *Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence?*, „The Lancet” (marzec 2021), DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00762-5.

- » Patriquin G. i in., *Generation of False-Positive SARS-CoV-2 Antigen Results with Testing Conditions outside Manufacturer Recommendations: A Scientific Approach to Pandemic Misinformation*, „Microbiology Spectrum”, t. 9, nr 2 (październik 2021), DOI: 10.1128/Spectrum.00683-21.
- » Pereira C.U. i in., *Peripheral Facial Palsy: Anatomy And Physiology. An Update*, „The Internet Journal of Neurosurgery”, t. 2, nr 2 (grudzień 2004), <http://ispub.com/IJNS/2/2/11553>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Piekos S.N. i in., *The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study*, „The Lancet Digital Health”, t. 4, nr 2 (luty 2022), DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00250-8.
- » Planas D. i in., *Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization*, „Nature” (grudzień 2021), DOI: 10.1038/s41586-021-04389-z.
- » Pomara C. i in., *COVID-19 Vaccine and Death: Causality Algorithm According to the WHO Eligibility Diagnosis*, „Diagnostics”, t. 11, nr 6 (czerwiec 2021), DOI: 10.3390/diagnostics11060955.
- » Popping B., Diaz-Amigo C., *European Regulations for Labeling Requirements for Food Allergens and Substances Causing Intolerances: History and Future*, „Journal of AOAC INTERNATIONAL”, t. 101, nr 1 (styczeń 2018), DOI: 10.5740/jaoacint.17-0381.
- » Qin E. i in., *Immunogenicity and protective efficacy in monkeys of purified inactivated Vero-cell SARS vaccine*, „Vaccine”, t. 24, nr 7 (luty 2006), DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.06.038.
- » Rid A., Lipsitch M., Miller F.G., *The Ethics of Continuing Placebo in SARS-CoV-2 Vaccine Trials*, „JAMA” (grudzień 2020), DOI: 10.1001/jama.2020.25053.
- » Rieseke P., *Estimated COVID-19 IFR was dozen times higher than flu IFR, whereas COVID-19 CFR was several dozen times higher than flu CFR in USA*, „Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology”, t. 7, nr 4 (2020), DOI: 10.5114/pja.2020.102088.
- » Rotshild V. i in., *Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis*, „Scientific Reports”, t. 11, nr 1 (listopad 2021), DOI: 10.1038/s41598-021-02321-z.
- » Rut W. i in., *SARS-CoV-2 Mpro inhibitors and activity-based probes for patient-sample imaging*, „Nature Chemical Biology” (październik 2020), DOI: 10.1038/s41589-020-00689-z.
- » Sahu A.K. i in., *Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*, „QJM: An International Journal of Medicine”, t. 114, nr 7 (lipiec 2021), DOI: 10.1093/qjmed/hcab212.
- » Sato K. i in., *Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database*, „International journal of infectious diseases (IJID)”, t. 111 (październik 2021), DOI: 10.1016/j.ijid.2021.08.071.
- » Schoenmaker L. i in., *mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability*, „International Journal of Pharmaceutics” (kwiecień 2021), DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120586.

- » Scobie H.M. i in., *Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status – 13 U.S. Jurisdictions, April 4–July 17, 2021*, „MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report”, t. 70, nr 37 (wrzesień 2021), DOI: 10.15585/mmwr.mm7037e1.
- » Sessa F. i in., *Autopsy Findings and Causality Relationship between Death and COVID-19 Vaccination: A Systematic Review*, „Journal of Clinical Medicine”, t. 10, nr 24 (grudzień 2021), DOI: 10.3390/jcm10245876.
- » Sever P.P., *Nocebo affects after COVID-19 vaccination*, „The Lancet Regional Health – Europe”, t. 12 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100273.
- » Shakir S., Lane S., Davies M., *How to Investigate a Serious Adverse Event Reported During a Clinical Trial for a COVID-19 Vaccine*, „Drug Safety”, t. 44, nr 1 (listopad 2020), DOI: 10.1007/s40264-020-01018-y.
- » Singanayagam A. i in., *Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study*, „The Lancet Infectious Diseases” (październik 2021), DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00648-4.
- » Singh V. i in., *A deep learning approach for predicting severity of COVID-19 patients using a parsimonious set of laboratory markers*, „iScience”, t. 24, nr 12 (grudzień 2021), DOI: 10.1016/j.isci.2021.103523.
- » Smyrlaki I. i in., *Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR*, „Nature Communications”, t. 11, nr 1 (wrzesień 2020), DOI: 10.1038/s41467-020-18611-5.
- » Sobczak M., Pawliczak R., *The risk of anaphylaxis behind authorized COVID-19 vaccines: a meta-analysis*, „Clinical and Molecular Allergy”, t. 20, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1186/s12948-022-00167-y.
- » Sokolenko A.P., Imyanitov E.N., *Molecular Diagnostics in Clinical Oncology*, „Frontiers in Molecular Biosciences”, t. 5 (sierpień 2018), DOI: 10.3389/fmolb.2018.00076.
- » Spence L.J. i in., *Fatal bicycle accidents in children: A plea for prevention*, „Journal of Pediatric Surgery”, t. 28, nr 2 (luty 1993), DOI: 10.1016/s0022-3468(05)80278-7.
- » Staerk C., Wistuba T., Mayr A., *Estimating effective infection fatality rates during the course of the COVID-19 pandemic in Germany*, „BMC Public Health”, t. 21, nr 1 (styczeń 2021), DOI: 10.1186/s12889-021-11127-7.
- » Stephenson J., *US COVID-19 Vaccination Efforts May Have Prevented More than 1 Million Deaths, 10 Million Hospitalizations*, „JAMA Health Forum”, t. 2, nr 12 (grudzień 2021), DOI: 10.1001/jamahealthforum.2021.5118.
- » Stoehr J.R., Hamidian A.J., Thomason C., *Ethical Considerations for Unblinding and Vaccinating COVID-19 Vaccine Trial Placebo Group Participants*, „Frontiers in Public Health”, t. 9 (czerwiec 2021), DOI: 10.3389/fpubh.2021.702960.

- » Surkova E., Nikolayevskyy V., Drobniewski F., *False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs*, „The Lancet Respiratory Medicine” (wrzesień 2020), DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30453-7.
- » Taylor L.E., Swerdfeger A.L., Eslick G.D., *Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies*, „Vaccine”, t. 32, nr 29 (czerwiec 2014), DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085, s. 3623–3629.
- » Taylor S., Asmundson G.J.G., *Immunization stress-related responses: Implications for vaccination hesitancy and vaccination processes during the COVID-19 pandemic*, „Journal of Anxiety Disorders”, t. 84 (grudzień 2021), DOI: 10.1016/j.janxdis.2021.102489.
- » Tibble R.W. i in., *Biomolecular condensates amplify mRNA decapping by biasing enzyme conformation*, „Nature Chemical Biology”, t. 17, nr 5 (maj 2021), DOI: 10.1038/s41589-021-00774-x.
- » Towers B., *Medical experiments on human beings*, „Journal of Medical Ethics”, t. 7, nr 1 (marzec 1981), DOI: 10.1136/jme.7.1.19.
- » Ventola C.L., *The Antibiotic Resistance Crisis: Part 2: Management Strategies and New Agents*, „Pharmacy and Therapeutics”, t. 40, nr 5 (maj 2015), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4422635/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Vilches T.N. i in., *Estimating COVID-19 Infections, Hospitalizations, and Deaths Following the US Vaccination Campaigns During the Pandemic*, „JAMA Network Open”, t. 5, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42725, s. e2142725–e2142725
- » Walter E.B. i in., *Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age*, „New England Journal of Medicine” (listopad 2021), DOI: 10.1056/nejmoa2116298.
- » Wan E.Y.F. i in., *Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study*, „The Lancet Infectious Diseases”, t. 22, nr 1 (styczeń 2022), DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00451-5.
- » WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, *Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines – Why We Still Need Them*, „New England Journal of Medicine” (grudzień 2020), DOI: 10.1056/nejmp2033538.
- » Wiczorek-Godlewska R., Durlik M., *Małopłytkowość wywołana przez heparynę (HIT) z perspektywy nefrologa. Zasady rozpoznawania i leczenia*, „Forum Nefrologiczne” t. 4, nr 4 (2011), [https://journals.viamedica.pl/renal\\_disease\\_and\\_transplant/article/viewFile/18508/14538](https://journals.viamedica.pl/renal_disease_and_transplant/article/viewFile/18508/14538), dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Williams J.M. i in., *English professional football players concussion knowledge and attitude*, „Journal of Sport and Health Science”, t. 5, nr 2 (czerwiec 2016), DOI: 10.1016/j.jshs.2015.01.009.

- » Witkoś J., Wróbel P., *Menstrual disorders in amateur dancers*, „BMC Women’s Health”, t. 19, nr 1 (lipiec 2019), DOI: 10.1186/s12905-019-0779-1.
- » Woldemeskel B.A., Garliss C.C., Blankson J.N., *mRNA Vaccine-Elicited SARS-CoV-2-Specific T cells Persist at 6 Months and Recognize the Delta Variant*, „Clinical Infectious Diseases” (październik 2021), DOI: 10.1093/cid/ciab915.
- » Wölfel R. i in., *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019*, „Nature”, t. 581 (kwiecień 2020), DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- » Wong L.-Y.R., Perlman S., *Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses – are we our own worst enemy?*, „Nature Reviews Immunology” (listopad 2021), DOI: 10.1038/s41577-021-00656-2.
- » Woo W. i in., *Clinical characteristics and prognostic factors of myocarditis associated with the mRNA COVID-19 vaccine*, „Journal of Medical Virology” (grudzień 2021), DOI: 10.1002/jmv.27501.
- » Yang S., Rothman R.E., *PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings*, „The Lancet Infectious Diseases”, t. 4, nr 6 (czerwiec 2004), DOI: 10.1016/s1473-3099(04)01044-8.
- » Yekelchik M. i in., *Flower lose, a cell fitness marker, predicts COVID-19 prognosis*, „EMBO Molecular Medicine”, t. 13, nr 11 (październik 2021), DOI: 10.15252/emmm.202013714.
- » Zauche L.H. i in., *Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion*, „New England Journal of Medicine” (wrzesień 2021), DOI: 10.1056/nejmc2113891.
- » Zhang L. i in., *Characterizing COVID-19 Transmission: Incubation Period, Reproduction Rate, and Multiple-Generation Spreading*, „Frontiers in Physics”, t. 8 (styczeń 2021), DOI: 10.3389/fphy.2020.589963.
- » Zhang Z. i in., *Insight into the practical performance of RT-PCR testing for SARS-CoV-2 using serological data: a cohort study*, „The Lancet Microbe”, t. 2, nr 2 (luty 2021), DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30200-7.
- » Zota A.R. i in., *Reducing chemical exposures at home: opportunities for action*, „Journal of Epidemiology and Community Health”, t. 71, nr 9 (lipiec 2017), DOI: 10.1136/jech-2016-208676.

### Źródła internetowe

- » Borgert R., *Improving Outcomes and Mitigating Costs Associated With CAR T-Cell Therapy*, <https://www.ajmc.com/view/improving-outcomes-and-mitigating-costs-associated-with-car-t-cell-therapy>, data publikacji: 18 sierpnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Boseley S., *Lancet retracts ‘utterly false’ MMR paper*, <https://www.theguardian.com/society/2010/feb/02/lancet-retracts-mmr-paper>, data publikacji: 2 lutego 2010 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.

- » Centers for Disease Control and Prevention, *In-hospital mortality among confirmed COVID-19 encounters by week from selected hospitals. COVID-19 hospital data*, <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/nhcs/hospital-mortality-by-week.htm>, data publikacji: 28 kwietnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Centers for Disease Control and Prevention, *Information for Laboratories about Coronavirus (COVID-19)*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>, data publikacji: 11 lutego 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Centers for Disease Control and Prevention, *Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>, data publikacji: 11 lutego 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Centers for Disease Control and Prevention, *Vaccines Do Not Cause Autism Concerns*, <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html>, data publikacji: 25 sierpnia 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Chang C., Ramphul K., *Amantadine* (12 października 2019 r.), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499953/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Chertoff J., *Ballerina Feet: Injury Risks, Treatment, and Permanent Damage*, <https://www.healthline.com/health/ballerina-feet#common-injuries>, data publikacji: 8 listopada 2019 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Cofta S., Michalak A., *Węzeł prawnomedyczny*, <https://www.termedia.pl/mz/Wezel-prawnomedyczny,41053.html>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » COVID-19 Treatment Guidelines, *Corticosteroids*, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » *Ekonomiczne skutki ograniczeń wprowadzanych w związku z epidemią Covid-19 – debata ekspertów*, <https://www.youtube.com/watch?v=JnFyF98tXSU>, data publikacji: 20 grudnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » European Medicines Agency, *Safety of COVID-19 vaccines – European Medicines Agency*, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines#latest-safety-information-section>, data publikacji: 24 sierpień 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » FDA, *Clinical Research Versus Medical Treatment* (22 marca 2018r.), <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/clinical-research-versus-medical-treatment>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Federal Office of Public Health, *COVID-19 Switzerland*, <https://www.covid19.admin.ch/en/vaccination/status?devViewTotal=areas&vaccStatusDevRel=inz100>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Hunt M., Clark K., *COVID-19 Modeling*, <https://bioethics.jhu.edu/research-and-outreach/covid-19-bioethics-expert-insights/resources-for-addressing-key-ethical-areas/>

- grappling-with-the-ethics-of-social-distancing/covid-19-modeling/, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » InformedHealth.org, *Hay fever: Allergen-specific immunotherapy (desensitization) in the treatment of allergies*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279487/>, data publikacji: 13 lipca 2017 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » Katella K., *Why Vaccines May Be Helping Some With Long COVID*, <https://www.yale-medicine.org/news/vaccines-long-covid>, data publikacji: 12 kwietnia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » Majewska M., *Co czwarty lekarz w Polsce ma więcej niż 65 lat*, <https://pulsmedycyny.pl/co-czwarty-lekarz-w-polsce-ma-wiecej-niz-65-lat-1005481>, data publikacji: 15 października 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » Marcus A.A., *Co-author of paper claiming COVID-19 vaccines linked to miscarriage says he's retracting it*, <https://retractionwatch.com/2021/11/16/co-author-of-paper-claiming-covid-19-vaccines-linked-to-miscarriage-says-hes-retracting-it/>, data publikacji: 16 listopada 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » Mathieu E., Roser M., *How do death rates from COVID-19 differ between people who are vaccinated and those who are not?*, <https://ourworldindata.org/covid-deaths-by-vaccination>, data publikacji: 23 listopada 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » National Cancer Institute, *Alcohol and Cancer Risk (2015)*, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » Pan American Health Organization (PAHO), *Consolidated Regional and Global Information on Adverse Events Following Immunization (AEFI) Against COVID-19 and Other Updates. Twenty-fifth report*, <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/img/recursos/6154e88fc542faac43a66b4e8.pdf>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » Public Health Agency of Canada, *COVID-19 vaccine safety: Weekly report on adverse effects following immunization*, <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>, data publikacji: 8 stycznia 2021 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » Puls Medycyny, *Polscy naukowcy wskazali gen zwiększający ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Istotny krok do wygrania z pandemią*, <https://pulsmedycyny.pl/polscy-naukowcy-wskazali-gen-zwiekszajacy-ryzyko-ciezkiego-przebiegu-covid-19-istotny-krok-do-wygrania-z-pandemia-1138519>, data publikacji: 13 stycznia 2022 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
  - » Security Health Plan, *Preventive Drug List (2021)*, <https://www.securityhealth.org/-/media/Employers/2021-Preventive-Drug-List---COMMERCIAL-FINA---PDF-for-web-onlyL.pdf?la=en&hash=38E9ED3157207C3781E58122B21ECF9F>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.



- » Shreffler J., M.R. Huecker, *Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios*, „PubMed” (2020), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Sierpniowska O., *Leczenie off-label – poza wskazaniami*, <https://www.gdziepolek.pl/artykuly/leczenie-off-label-pozza-wskazaniami>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » State W., *COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths by Vaccination Status (2022)*, [https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1600/coronavirus/data-tables/421-010-CasesInNotFullyVaccinated.pdf?fbclid=IwAR0d0TtCK2m7AJh6\\_Pr69z-N2PJQ85PSiV5rLtRYKVFb-6xgfVUv3ZEsqBLU](https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1600/coronavirus/data-tables/421-010-CasesInNotFullyVaccinated.pdf?fbclid=IwAR0d0TtCK2m7AJh6_Pr69z-N2PJQ85PSiV5rLtRYKVFb-6xgfVUv3ZEsqBLU), dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Stelmasiak A., *Bilans pandemii*, <https://m.niedziela.pl/artykul/157257/nd/>, data publikacji: 3 stycznia 2022 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Swiss Medic, *Reports of suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines in Switzerland – update 21*, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-vaccines-safety-update-11.html>, data publikacji: 14 stycznia 2022 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » UC Health, *A Comprehensive List of All COVID-19 Vaccine Ingredients*, <https://www.uchealth.com/en/media-room/covid-19/a-comprehensive-list-of-all-covid-19-vaccine-ingredients>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Vaccine Stats, <https://share.streamlit.io/vivien0000/vaccine-stats/app.py>, dostęp: 23 stycznia, 2022 r.
- » Villa M., *Covid-19 and Italy's Case Fatality Rate: What's the Catch?*, <https://www.ispionline.it/en/publication/covid-19-and-italys-case-fatality-rate-whats-catch-25586>, data publikacji: 27 marca 2020 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Wadman M., *COVID-19 starkly increases pregnancy complications, including stillbirths, among the unvaccinated, Scottish study shows*, <https://www.science.org/content/article/covid-19-starkly-increases-pregnancy-complications-including-stillbirths-among>, data publikacji: 14 stycznia 2022 r., dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » World Health Organization, *Brief overview of anaphylaxis as an adverse event following immunization (AEFI) and practical guidance on its identification, case management and response in a primary care setting*, <https://www.who.int/publications/i/item/anaphylaxis-aeft-management-and-response>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » World Health Organization, *HIV Drug Resistance* (20 listopada 2020 r.), <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.
- » Zdolińska-Malinowska I., *Eksperymentalne terapie komórkowe – bezpieczeństwo i kwestie etyczne*, <https://www.termedia.pl/onkologia/Eksperymentalne-terapie-komorkowe-bezpieczenstwo-i-kwestie-etyczne,45001.html>, dostęp: 23 stycznia 2022 r.



## Comparing the efficacy and safety of vaccinations with the efficacy and safety of anti-COVID-19 therapy

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, AEFI, anti-COVID-19 therapies, anti-COVID-19 vaccines

### Abstract

COVID-19 is a very dangerous and deceitful disease. Not only does its viral infection contribute to death, but there is also an inadequate immune system response in an important margin of patients, considering the disease's massive infections. The mortality rate (IFR) was in some age groups (70+) with the maxima as high as 10%. Vaccinations against COVID-19 turned out to be more effective than assumed before their development. Vaccines have also proven to be very effective especially after taking into consideration that their specific elements (encoding SPIKE) were developed in a very short time. These vaccines have saved millions of people worldwide from death and tens of millions from hospitalization. The frequency of AEFI occurrence and types of AEFI justifies vaccines application. Effective antiviral therapies (phase I of disease) developed fairly quickly but could not be widely used. Therapies that are relatively effective in phase II and III of the disease (lack or low viremia) are not likely to eliminate a high percentage of deaths due to the etiology of these COVID-19 phases. Effective treatments have more side effects than vaccinations. Vaccinations may be staggered whereas treatment must be given to those at risk immediately. Some premedication measures, such as the use of heparin or fluoroquinolone antibiotics, lead to side effects much more often than vaccinations.