

Paulina Wojtyła-Buciora

Wydział Medyczny i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Kaliski im. Prezydenta Stanisława
Wojciechowskiego, Kalisz

Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Anna Katowicz, Andżelika Szulc, Andrzej Trybusz, Wojciech Kapala,
Rafał Mikołajczak**

Wydział Medyczny i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Kaliski im. Prezydenta Stanisława
Wojciechowskiego, Kalisz

Lucyna Kapka-Skrzypczak

Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych, Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki, Lublin

Wojciech Giermaziak

Główna Biblioteka Lekarska, Warszawa

Joanna Bartkowiak-Wieczorek

Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**ANALIZA WYSTĘPOWANIA NIEPOŻĄDANYCH
ODCZYŃÓW POSZCZEPIENNYCH
I NIEPOŻĄDANYCH ZDARZEŃ MEDYCZNYCH
PO SZCZEPIONKACH PRZECIW COVID-19
W POLSCE W LATACH 2020 – 2022**

**A STUDY OF VACCINE ADVERSE EVENTS AND OTHER ADVERSE
EVENTS AFTER COVID-19 VACCINATIONS IN POLAND**

Wstęp

Trzydziestego pierwszego grudnia 2019 roku Światowa Organizacja Zdrowia (*WHO – World Health Organization*) została poinformowana przez władze Chińskiej Republiki Ludowej o stwierdzeniu 44 przypadków zapaleń płuc o niewiadomej etiologii w mieście Wuhan (prowincja Hubei). Dziewiątego stycznia 2020 roku określono, że choroba powodowana jest przez

nowego koronawirusa podobnego do SARS-CoV, jednocześnie naukowcy chińscy opublikowali sekwencję całego genomu czynnika etiologicznego. W lutym 2020 roku nowa choroba została nazwana COVID-19 (Coronavirus disease), a Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów nazwał nowy koronawirus – SARS-CoV-2. W marcu 2020 roku WHO potwierdziła obecność wirusa w 84 krajach świata. Jedenastego marca 2020 roku WHO ogłosiła stan pandemii [24]. W Polsce pierwszy przypadek COVID-19 zdiagnozowano 5 marca 2020 roku (w woj. lubuskim), [14]. Dwudziestego marca tego roku ogłoszono na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stan epidemii.

Epidemiczne rozprzestrzenianie się COVID-19 przy wysokim odsetku pacjentów wymagających hospitalizacji i istotnym zagrożeniu dla życia, szczególnie wśród grup wysokiego ryzyka (m.in. podeszły wiek, wielochorobowość) bardzo szybko prowadziło do przeciążenia systemów opieki zdrowotnej. Brak optymalnej przyczynowej terapii COVID-19 był argumentem za jak najszybszym wdrożeniem masowych szczepień. Szereg ośrodków naukowych i firm farmaceutycznych podjęło intensywne prace nad stworzeniem szczepionek przeciw COVID-19. Pierwsza szczepionka firmy Pfizer/BioNTech została dopuszczona do obrotu 21 grudnia 2020 r., kolejna firmy Moderna – 6 stycznia 2021 r., a Oxford-AstraZeneca 29 stycznia tego samego roku. Następne szczepionki to Johnson&Johnson (11 marca 2021 r.) oraz Novavax (20 grudnia 2021 r.). Szczepionki te posiadały autoryzacje Europejskiej Agencji Leków i były dopuszczone do stosowania w krajach Unii Europejskiej [4, 8, 7, 10, 17, 18].

Podstawę prawną masowej akcji szczepień przeciw COVID-19 w Polsce stanowiła uchwała Rady Ministrów z dnia 15 grudnia 2020 roku w sprawie przyjęcia Narodowego Programu Szczepień [20]. Polska zakontraktowała zakup szczepionek w ramach unijnego porozumienia, zawartego pomiędzy Komisją Europejską a państwami członkowskimi [9, 23].

Definicje Niepożądanego Odczynu Poszczepiennego (NOP) i Niepożądanego Zdarzenia Medycznego (NZM)

Niepożądany Odczyn Poszczepienny (NOP) wg. ustawy z dnia 5 grudnia 2008 roku o Zapobieganiu i Zwalczaniu Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi (Dz. U. 2008 Nr 234 poz. 1570) jest określany, jako „*niepożądany objaw chorobowy pozostający w związku czasowym z wykonanym szczepieniem ochronnym*” [21]. Z kolei wg. Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego (NIZP PZH-PIB) NOP „*to zaburzenie stanu zdrowia, które wystąpiło w okresie 4 tygodni po podaniu szczepionki*” [12].

Definicję Niepożądanego Zdarzenia Medycznego (NZM) zawiera ustawa z dnia 6 września 2001 roku Prawo Farmaceutyczne, zgodnie, z którą ciężkim niepożądanym zdarzeniem po użyciu badanego produktu leczniczego lub weterynaryjnego jest „*zdarzenie, które bez względu na zastosowaną dawkę badanego produktu leczniczego albo badanego produktu leczniczego weterynaryjnego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu*” [22].

Charakterystyka i klasyfikacja Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych

NOP ze względu na rodzaj i nasilenie występujących objawów klinicznych dzielimy na: ciężkie, poważne, łagodne [16]. NOP ciężki zagraża zdrowiu i życiu oraz może prowadzić do trwałego uszczerbku w sprawności fizycznej lub umysłowej, a także wymagać hospitalizacji celem ratowania zdrowia w skrajnych przypadkach kończyć się śmiercią. Poważny NOP cechuje się dużym nasileniem objawów pod postacią znacznego obrzęku i mocnego zaczerwienienia w miejscu wkłucia, a także wysokiej gorączki. Nie prowadzi jednak do trwałej utraty zdrowia, nie wymaga hospitalizacji i nie stanowi zagrożenia dla życia. NOP łagodny ma objawy nasilone w niewielkim stopniu w postaci zaczerwienienia i miejscowego obrzęku w miejscu iniekcji oraz niewielkiej gorączki [16].

Na wystąpienie NOP ma wpływ wiele czynników, wśród których najczęstsze to m.in.: indywidualna reakcja organizmu na szczepionkę (np. miejscowy odczyn alergiczny, wstrząs anafilaktyczny); reakcja emocjonalna na szczepienie (np. omdlenie wazowagalne, wymioty, bezdech, hiperwentylacja, drętwienie, mrowienie, drgawki); poszczepienna choroba poronna (złagodzona forma choroby, przed którą szczepionka chroni). Dość często występuje zjawisko koincydencji, kiedy pojawiają się objawy chorobowe niemające związku z wykonanym szczepieniem, a następuje jedynie związek czasowy. NOP może także mieć związek z wadą jakościową szczepionki lub błędnym wykonaniem szczepienia. Niepożądane Odczyny Poszczepienne związane z błędami wykonania szczepienia to najczęściej: zbyt duża dawka szczepionki, niewłaściwe miejsce podania, niezachowanie zasad sterylności w czasie przygotowania szczepionki do podania lub wykonania iniekcji, użycie niewłaściwego rozpuszczalnika, niewłaściwe przechowywanie szczepionek, nieprzestrzeganie przeciwwskazań do szczepień [13].

Do szczegółowych rodzajów i kryteriów NOP na potrzeby nadzoru epidemiologicznego zaliczamy: odczyny miejscowe, w tym także odczyny po szczepieniu przeciw gruźlicy (ropień w miejscu wstrzyknięcia, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk); NOP dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (drgawki nie gorączkowe i gorączkowe, encefalopatie, porażenie wiotkie spowodowane wirusem szczepionkowym, zespół Guillaina-Barrego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu); inne NOP (gorączka powyżej 39 stopni C, epizod hipotensyjno-hiporeaktywny, bóle stawowe, małopłytkowość, porażenie splotu barkowego, nieutulony ciągły płacz, reakcje alergiczne i wstrząs anafilaktyczny, uogólnione zakażenie BCG, zapalenie ślinianek, posocznica, w tym wstrząs septyczny, inne poważne skutki uboczne występujące do 4 tygodni od podania szczepionki), [16].

System monitorowania i zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych w Polsce

NOP podlegają systemowi zgłaszania i monitorowania. W Polsce system ten obowiązuje od 1966 roku i opiera się na zaleceniach WHO. Ma on charakter bierny tzn. o zasadno-

ści zgłoszenia decyduje lekarz, który rozpoznaje lub podejrzewa wystąpienie NOP. Lekarz jest zobowiązany w ciągu 24 godzin poinformować o tym fakcie właściwego terytorialnie Państwowego Powiatowego Inspektora Sanitarnego (PPIS) za pośrednictwem aplikacji gabinet.gov.pl z wykorzystaniem e-formularza zintegrowanego z platformą Systemu Ewidencji Państwowej Inspekcji Sanitarnej (SEPIS). Zadaniem organów Państwowej Inspekcji Sanitarnej (PIS) jest: weryfikacja kompletności danych zawartych w zgłoszeniu NOP, a w razie wątpliwości wyjaśnienie ich z lekarzem zgłaszającym; gromadzenie danych epidemiologicznych o występowaniu NOP na podstawie informacji ze zgłoszeń i prowadzonych dochodzeń epidemiologicznych; prowadzenie przez państwowych powiatowych i wojewódzkich inspektorów sanitarnych elektronicznych rejestrów zgłoszeń NOP. Każde zarejestrowane zgłoszenie NOP przekazywane jest do NIZP PZH-PIB gdzie następuje ostateczna weryfikacja czy zgłoszone zdarzenie medyczne zostanie zakwalifikowane, jako Niepożądany Odczyn Poszczepienny. Instytut gromadzi dane dotyczące NOP, analizuje je i publikuje. Nadzór nad bezpieczeństwem szczepionek, które są produktami leczniczymi sprawuje Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, a także Główny Inspektorat Farmaceutyczny. Instytucje te mogą nakazać m.in. przedstawienie przez wytwórców szczepionek świadectw kontroli, jakości każdej serii, przeprowadzenie dodatkowych badań, a w uzasadnionych przypadkach wydać decyzje o czasowym zakazie wprowadzenia szczepionki do obrotu, wstrzymania obrotu lub wycofania szczepionki z obrotu [5].

Szczepienia rekomendowane przeciwko Sars-Cov-2

W Polsce szczepienia przeciw COVID-19 realizowane były w oparciu o Narodowy Program Szczepień i rozpoczęły się 27 grudnia 2020 r. Kolejność szczepienia podzielona została na cztery etapy: Etap 0 – pracownicy ochrony zdrowia, pracownicy domów pomocy społecznej, pracownicy miejskich ośrodków pomocy społecznej, personel wspierający i administracja ochrony zdrowia, pracownicy stacji sanitarno-epidemiologicznych oraz rodzice wcześniaków; Etap 1 – pensjonariusze zakładów opiekuńczo leczniczych, domów pomocy społecznej, pielęgnacyjno-opiekuńczych, oraz osoby powyżej 60. roku życia w kolejności od najstarszych, nauczyciele, służby mundurowe; Etap 2 – osoby w wieku poniżej 60. roku życia z chorobami przewlekłymi zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu choroby COVID-19, albo osoby będące w trakcie diagnostyki i leczenia, wymagającego wielokrotnego lub ciągłego kontaktu z placówkami ochrony zdrowia oraz osoby bezpośrednio zapewniające funkcjonowanie podstawowej działalności państwa i narażone na zakażenie ze względu na częste kontakty z innymi osobami; Etap 3 – przedsiębiorcy i pracownicy sektorów, które zostały zamknięte w związku z wprowadzaniem tzw. lockdownów zamkniętych oraz powszechne szczepienie pozostałej części dorosłej populacji. Pierwotne założenia Narodowego Programu Szczepień były w trakcie jego realizacji wielokrotnie korygowane.

W latach 2021 – 2022 szczepienia wykonywano stosując produkty następujących firm [19]:

1. Szczepionka mRNA firm Pfizer oraz BioNTech o nazwie Comirnaty. Została ona wprowadzona do obrotu w całej UE dzięki procedurze warunkowego wprowadzenia do obrotu (decyzja z dnia 21.12.2020 r. Komisji Europejskiej). Szczepionka Comirnaty chroni przed objawami COVID-19 spowodowanymi koronawirusem SARS-CoV-2. Może być przyjmowana przez osoby w wieku ≥ 5 lat, w dwóch dawkach. Drugą dawkę przyjmuje się, gdy upłyną trzy tygodnie od pierwszej dawki.
2. Szczepionka mRNA firmy Moderna o nazwie Spikevax. Została ona wprowadzona do obrotu w całej UE dzięki procedurze warunkowego wprowadzenia do obrotu (decyzja z dnia 06.01.2021 r. Komisji Europejskiej). Szczepionka Spikevax chroni przed objawami COVID-19 spowodowanymi koronawirusem SARS-CoV-2. Może być przyjmowana przez osoby w wieku ≥ 12 lat, w dwóch dawkach. Druga dawka podawana jest, gdy minie 28 dni od przyjęcia pierwszej dawki.
3. Szczepionka wektorowa o nazwie Vaxzevria wyprodukowana przez koncern AstraZeneca. Została ona wprowadzona do obrotu w całej UE dzięki procedurze warunkowego wprowadzenia do obrotu (decyzja z dnia 29.01.2021r. Komisji Europejskiej). Szczepionka Vaxzevria chroni przed objawami COVID-19 spowodowanymi koronawirusem SARS-CoV-2. Może być przyjmowana przez osoby w wieku ≥ 18 lat, w dwóch dawkach. Druga dawka przyjmuje się w odstępie pomiędzy 4 a 12 tygodniem (między 28 a 84 dniem).
4. Szczepionka wektorowa COVID-19 o nazwie Vaccine Janssen. Została ona wprowadzona do obrotu w całej UE dzięki procedurze warunkowego wprowadzenia do obrotu (decyzja z dnia 11.03.2021 r. Komisji Europejskiej). Szczepionka Vaccine Janssen chroni przed objawami COVID-19 spowodowanymi koronawirusem SARS-CoV-2. Może być przyjmowana przez osoby w wieku ≥ 18 lat, podawana w postaci jednej dawki i dawki przypominającej po minimum 2 miesiącach.
5. Szczepionka białkowa o nazwie Nuvaxovid firmy Novavax (rekombinowana, z adiuwantem). Została ona wprowadzona do obrotu w całej UE dzięki procedurze warunkowego wprowadzenia do obrotu (decyzja wykonawcza z dnia 20.12.2021 r. Komisji Europejskiej udzielająca na podstawie rozporządzenia o numerze 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady zgody na wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego zastosowanego u ludzi). Szczepionka Nuvaxovid chroni przed objawami COVID-19 spowodowanymi koronawirusem SARS-CoV-2. Może być przyjmowana przez osoby w wieku ≥ 18 lat w dwóch dawkach. Odstęp czasu, jaki musi upłynąć pomiędzy pierwszą a drugą dawką wynosi trzy tygodnie.

Cel pracy

1. Analiza stanu liczebności oraz zbadanie częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepionkach przeciw COVID-19 w Polsce w okresie od 27.12.2020 r. do 28.02.2022 r. uwzględniając rodzaj odczynu poszczepiennego.

2. Ocena specyfikacji odczynów poszczepiennych następujących po podaniu określonych preparatów szczepionkowych przeciw COVID-19 w Polsce.
3. Analiza występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz niepożądanych zdarzeń medycznych w Polsce, dokonano z wykorzystaniem raportów uzyskanych ze zbiorów prowadzonych przez NIZP-PZH w okresie od 27.12.2020 r. - 28.02.2022 r. dotyczących liczby zarejestrowanych przypadków NOP i NZM z uwzględnieniem ich klasyfikacji oraz charakterystyki.

Metodologia badań

Analizy występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz niepożądanych zdarzeń medycznych w Polsce, dokonano z wykorzystaniem raportów uzyskanych ze zbiorów prowadzonych przez NIZP-PZH w okresie od 27.12.2020 r.- 28.02.2022 r. dotyczących liczby zarejestrowanych przypadków NOP i NZM z uwzględnieniem ich klasyfikacji oraz charakterystyki. Analizie poddano zarejestrowane NOP i NZM po szczepionkach dopuszczonych do obrotu w krajach Unii Europejskiej tj. Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (Astra-Zeneca), COVID-19 Vaccine (Janssen). Zweryfikowano rodzaj szczepionki przeciw COVID-19 powodującej najwięcej odczynów poszczepiennych, szczegółowej analizie poddano również NOP ciężki oraz zgony spowodowane wystąpieniem niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Dokonując klasyfikacji rodzajów NOP wykorzystano kryteria zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania (Dz. U. 2010 nr 254 poz. 1711 z późn. zm.), według których, ciężki niepożądany odczyn poszczepienny zagraża życiu pacjenta i może wymagać jego hospitalizacji celem ratowania życia bądź zdrowia, powoduje nieodwracany ubytek sprawności fizycznej lub psychicznej, niepożądany odczyn poszczepienny kończy się zgonem [16]. Poważny niepożądany odczyn poszczepienny natomiast charakteryzuje się znacznym nasileniem objawów w formie znacznego obrzęku kończyny, silnym zaczerwienieniem w miejscu podania szczepienia oraz wysoką gorączką. Poważny NOP nie zagraża życiu pacjenta, zwykle nie wymaga hospitalizacji oraz nie powoduje trwałego uszczerbku na zdrowiu. Według przyjętych kryteriów łagodny odczyn poszczepienny nie posiada szczególnie dużego nasilenia, wyróżnia się natomiast miejscowy obrzęk kończyny z silnym miejscowym zaczerwienieniem oraz gorączką [16]. Dokonując klasyfikacji NZM przyjęto definicję określoną w ustawie z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. 2001, Nr 126 poz. 1381 z późn. zm.), [22].

Wyniki badań i omówienie

W zakresie realizacji przez NIZP PZH - PIB nadzoru epidemiologicznego w okresie od 27 grudnia 2020 r. do 28 lutego 2022 r. zarejestrowano ogólnie 14 659 NOP i NZM zgłoszonych przez Inspekcję Sanitarną. Według informacji zamieszczonych w raportach liczba ta stanowi około 80% zgłoszeń, które zostały wykazane w Systemie Ewidencji Państwowej Inspekcji Sanitarnej (SEPIS), [11].

Analizując NOP i NZM zgłoszone do NIZP PZH - PIB na przestrzeni omawianego okresu, najczęściej odnotowano odczynów łagodnych ($n=12313$), znaczną część stanowiły również odczynы poważne ($n=1798$). Spośród zgłoszonych NOP i NZM po szczepieniach przeciw COVID-19 najrzadziej odnotowywano odczynы ciężkie ($n=548$). Najwięcej przypadków NOP poważnych i ciężkich zgłoszono po szczepieniu szczepionką Pfizer-BioNTech ($n=1096$, $n=371$) oraz Astra Zeneca ($n=488$, $n=117$). Najmniejszą liczbę przypadków poważnych i ciężkich odnotowano w przypadku szczepienia szczepionką Moderna ($n=133$, $n=29$) i Janssen ($n=81$, $n=31$), [Tab. I].

Tab. I. Liczba NOP i NZM zgłoszona do NIZP PZH - PIB oraz ich kwalifikacja w okresie od 27.12.2020 r. - 28.02.2022 r. [11].

Kwalifikacja	Rodzaj szczepionki				Ogółem
	COMIRNATY (Pfizer-BioNTech)	SPIKEVAX (Moderna)	VAXZEVRIA (Astra Zeneca)	COVID-19 VACCINE (Janssen)	
łagodne	5839 (41,0%)	1355 (9,4%)	4401 (28,1%)	738 (5,1%)	12 313 (83,6%)
poważne	1096 (7,9%)	133 (1,0%)	488 (3,1%)	81 (0,6%)	1 798 (12,6%)
ciężkie	371 (2,6%)	29 (0,2%)	117 (0,8%)	31 (0,2%)	548 (3,8%)
OGÓŁEM	7306 (51,5%)	1497 (10,6%)	5006 (32,0%)	850 (5,9%)	14 659 (100%)

Analizując odsetek NOP według ciężkości odczynu w zależności od rodzaju szczepionki w odniesieniu do liczby podanych dawek poszczególnych szczepionek w okresie od 27.12.2020 r. - 28.02.2022 r. (Tab. II) łatwo wyjaśnić przyczynę największego udziału szczepionki Pfizer-BioNTech w zarejestrowanych NOP. Niniejsza zależność jest ściśle związana z ilością osób zaszczepionych ww. szczepionką, jej udział w ogólnej liczbie to ponad dwie trzecie osób zaszczepionych ($n=41\ 673\ 590$). Największy odsetek NOP z uwzględnieniem jego rodzaju zarejestrowano u osób zaszczepionych szczepionką Astra Zeneca ($n=0,095$), gdzie NOP łagodny stanowił 0,083%, poważny 0,009%, ciężki 0,002%. Najmniejszy odsetek NOP według ciężkości odczynu w zależności od rodzaju szczepionki w odniesieniu do liczby podanych dawek zarejestrowano w przypadku osób zaszczepionych Pfizer-BioNTech (0,018%). Przy wszczepialności stanowiącej sumę 41 673 590 mln dawek szczepionki, NOP łagodne to 0,014%, poważne 0,003%, ciężkie 0,001%.

Tab. II. Odsetek NOP i NZM oraz wg ciężkości odczynu w zależności od rodzaju szczepionki, w odniesieniu do liczby podanych dawek poszczególnych preparatów w okresie od 27.12.2020 r. - 28.02.2022 r. [11].

Liczba podanych dawek	41 673 590	3 625 086	5 296 165	2 754 984	53 349 825
Kwalifikacja	COMIRNATY (Pfizer-BioNTech)	SPIKEVAX (Moderna)	VAXZEVRIA (Astra Zeneca)	COVID-19 VACCINE (Janssen)	Ogółem (%)
łagodne (%)	0,014	0,037	0,083	0,027	0,023
poważne (%)	0,003	0,004	0,009	0,003	0,003
ciężkie (%)	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001
OGÓŁEM (%)	0,018	0,041	0,095	0,031	0,027

*oznacza liczbę podanych dawek poszczególnych szczepionek, zarówno pierwszej, drugiej, trzeciej oraz czwartej dawki od 27.12.2020 r. do 28.02.2022 r.

W okresie od 27.12.2021 roku do 28.02.2022 roku odnotowano 56 zgonów w przebiegu ciężkich NOP powiązanych ze szczepieniami przeciw COVID-19, w przeważającej liczbie, jako powikłanie po szczepieniach preparatem Comirnaty, który był najszerzej wykorzystywany w akcji szczepień. Zgony były przede wszystkim powodowane zaburzeniami kardiologicznymi, neurologicznymi i oddechowymi (Tab. III).

Tab. III. Liczba zgonów z podziałem na rodzaj szczepionki i odczyny poszczepienne w okresie od 27.12.2020 r. - 28.02.2022 r.

Rodzaj odczynów poszczepiennych po których nastąpił zgon	Liczba zgonów a rodzaj szczepionki				Ogółem
	COMIRNATY (Pfizer-BioNTech)	SPIKEVAX (Moderna)	VAXZEVRIA (Astra Zeneca)	COVID-19 VACCINE (Janssen)	
zaburzenia neurologiczne	9	1	2	0	12
zaburzenia kardiologiczne	14	0	1	0	15
zaburzenia oddechowe	7	0	0	0	7
zaburzenia alergiczne	0	0	0	0	0
innym odczynem	18	0	4	0	22
Ogółem	48	1	7	0	56

Źródło: opracowanie własne

W tabeli IV przedstawiono liczbę zgonów powiązanych czasowo ze szczepieniem a rodzajem szczepionki przeciw COVID-19. W ramach prowadzonego nadzoru epidemiologicznego w okresie od 27 grudnia 2020 r. do 28 lutego 2022 r. zarejestrowano łącznie 38 zgonów powiązanych czasowo ze szczepieniem. Najwięcej zgonów mających związek czasowy ze szczepieniem odnotowano po podaniu szczepionki Pfizer-BioNTech (n=31). Zarejestrowano również 5 zgonów po podaniu szczepionki Astra Zaeneca oraz 2 zgony korelujące czasowo ze szczepieniem po szczepionce Janssen. Brak wykazanych zgonów w wyniku podania szczepionki Moderna.

Tab. IV. Liczba zgonów powiązanych czasowo ze szczepieniem a rodzaj szczepionki przeciw COVID-19 w okresie od 27.12.2020 r. - 28.02.2022 r.

Rodzaj odczynów poszczepiennych po których nastąpił zgon	Liczba zgonów a rodzaj szczepionki				Ogółem
	COMIRNATY (Pfizer-BioNTech)	SPIKEVAX (Moderna)	VAXZEVRIA (Astra Zeneca)	COVID-19 VACCINE (Janssen)	
Zgony powiązane jedynie czasowo ze szczepieniem	31	0	5	2	38

Źródło: opracowanie własne

Summaryczna liczba zgonów spowodowanych wystąpieniem ciężkich NOP wynosi 94 osoby. W niniejszej liczbie 56 osób stanowią mężczyźni, 36 osób to kobiety. Z uwagi na brak danych 2 osoby nie zostały zakwalifikowane do żadnej z grup. Z przedstawionej powyżej tabeli 6 wynika, iż mimo częstszego notowania ciężkich NOP u kobiet (261 osób) to liczba zgonów

jest mniejsza ($n=36$) w porównaniu z liczbą zarejestrowanych zgonów mężczyzn ($n=56$) spowodowanych ciężkim NOP (Tab. V).

Tab. V. Występowanie ciężkich NOP oraz zgonów z podziałem na płeć.

Płeć	Liczba osób	Liczba zgonów
kobiety	261	36
mężczyźni	253	56
brak danych	34	2
OGÓŁEM	548	94

Źródło: opracowanie własne

Najliczniejszą grupą wiekową, gdzie zarejestrowano najwięcej przypadków ciężkich NOP stanowią osoby w wieku 60+ ($n=220$). Jest to również grupa z największą liczbą zgonów spowodowanych ciężkim odczynem poszczepiennym ($n=77$). Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne najrzadziej rejestrowane były w grupie wiekowej od 0 - 17 lat ($n=27$), w niniejszej grupie wiekowej nie odnotowano również zgonów (Tab. VI).

Tab. VI. Liczba ciężkich NOP i liczba zgonów w podziale na grupy wiekowe

GRUPY WIEKOWE	ODCZYN CIĘŻKI	LICZBA ZGONÓW
0-17	27	0
18-29	55	1
30-39	66	1
40-49	86	7
50-59	60	6
> 60	220	77
brak danych	34	2
OGÓŁEM	548	94

Źródło: opracowanie własne

Dyskusja

W Polsce odczyny ciężkie występowały rzadko, stanowiły 4% wszystkich zarejestrowanych odczynów i zdarzeń poszczepiennych, które wystąpiły po podaniu szczepionki Pfizer-BioNTech, Moderna, Astra Zeneca oraz Janssen. Takie same wyniki uzyskali badacze Alexis L. Beatty, Noah D. Peyser; Xochitl E. Butcher i wsp., którzy zbadali, iż poważne skutki uboczne szczepionek przeciw COVID-19 były rzadkie. Badacze dokonali również analizy poszczególnych marek szczepionek, dowodząc, że pełna dawka szczepionki, marka szczepionki, wiek, płeć żeńska i przechorowanie COVID-19 przed szczepieniem, były związane z większą szansą na niepożądane skutki poszczepienne [3].

W Polsce najliczniejszą grupą wiekową, gdzie zarejestrowano najwięcej przypadków ciężkich NOP stanowią osoby w wieku 60+ ($n=220$). Jest to również grupa z największą liczbą

zgonów spowodowanych ciężkim odczynem poszczepiennym (82%, $n=77$). Badania prowadzone od grudnia 2020 do marca 2021 roku przez Wróblewską I., Wróblewską Z., Grudziń R. i wsp. wykazały, iż NOP-y częściej występują u ludzi w podeszłym wieku cierpiących z powodu współistniejących chorób i przyjmujących na stałe 3–5 leków oraz częściej występują po podaniu drugiej niż pierwszej dawki szczepionki [25]. Opublikowane 17 stycznia 2022 roku badania chińskich naukowców wykazały, iż reakcje miejscowe takie jak obrzęk, rumień i ból wokół miejsca wstrzyknięcia i łagodne reakcje ogólnoustrojowe (przebiegiowa gorączka, zmęczenie, ból głowy, dreszcze) są częste, ale poważne działania niepożądane występują rzadko. Według danych Cambridge Crystallography Data Centre (od grudnia 2020 r. do kwietnia 2021 r.) niepożądane zdarzenia szczepionek COVID-19 zgłoszono na poziomie 11,86 na 100 000 osób w Chinach. W związku z tym 82,96% wszystkich niepożądanych zdarzeń to reakcje ogólne [15].

Analiza przeprowadzona w zakresie NOP i NZM w Polsce pokazała, iż najliczniejszy odsetek zarejestrowanych zgonów stanowią zgony spowodowane innym odczynem poszczepiennym (39%), a największa liczba zgonów wystąpiła po podaniu szczepionki Pfizer-BioNTech ($n=48$) z uwzględnieniem rodzaju odczynu poszczepiennego. Najwięcej zgonów mających związek czasowy ze szczepieniem również odnotowano po podaniu szczepionki Pfizer-BioNTech. W zakresie prowadzonego nadzoru epidemiologicznego przez NIZP PZH - PIB łącznie wykazano 94 zgony. Od 20 stycznia do 5 marca 2021 r. w Minas Gerais prowadzono badania, gdzie podano 940 013 dawek szczepionki, większość z nich, jako pierwszą dawkę 633 032 i 306 981 jako drugą dawkę. W tym samym okresie zgłoszono 7305 przypadków niepożądanych odczynów poszczepiennych, co odpowiada 0,45% wszystkich podanych dawek. Większość przypadków (69%) była spowodowana testami immunobiologicznymi przeprowadzonymi w laboratorium Astra Zeneca. Zgodnie z klasyfikacją NOP 3% uznano za ciężkie odczyny poszczepienne (20,85 ciężkich NOP na każde 100 tys. zastosowanych dawek), a 4,71% tych zdarzeń przekształciło się w zgony (8,19 zgonów na każde 100 tys. zastosowanych dawek). Jednak 97% zgłoszonych przypadków zostało sklasyfikowanych, jako łagodne odczyny poszczepienne. W prowadzonych badaniach siedem przypadków było również związanych ze zdarzeniami niepożądanymi. Biorąc pod uwagę całkowitą liczbę zgłoszeń, 43,6% dotyczyło osób w wieku od 18 do 35 lat, przy czym więcej zachorowań dotyczyło kobiet (83,4%) [2].

Na podstawie raportu Europejskiej Agencji Leków (ang. EMA) z dnia 7 kwietnia 2021 r. stwierdzono 169 przypadków zakrzepicy w żyłach mózgowych i 53 przypadki zakrzepicy w żyłach brzusznych, z czego 18 przypadków śmiertelnych po podaniu szczepionki Astra Zeneca [6]. Porównując nieporządne odczyny poszczepienne wśród czterech szczepionek COVID-19 w Europie naukowcy Abbattista M., Martinelli I. i Peyvandi F. odnotowali rzadkie występowanie zakrzepicy w nietypowych miejscach, z małopłytkowością lub bez niej, pomimo, że małopłytkowość wydawała się występować częściej u pacjentów, u których rozwinęła się zakrzepica po szczepionkach zawierających wektory adenowirusowe. Ponadto większą częstość występowania zakrzepicy żył mózgowych zaobserwowa-

no w grupie <65 lat w przypadku szczepionek zawierających wektory adenowirusowe niż w pozostałych [1].

W rzeczywistej ocenie analizowanego okresu od 27 grudnia 2020 r. do 28 lutego 2022 r., w Polsce niepożądane odczyny po podaniu określonych szczepionek COVID-19 były rzadkie, a ogólne działania niepożądane były podobne do raportów branżowych i rządowych. Niniejsza ocena umożliwiła porównanie NOP i NZM między producentami szczepionek, zwracając uwagę, że działania niepożądane występowały częściej. Należy również nadmienić, że korzyści ze szczepienia przeciwko COVID-19 nadal przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym rzadkich, zagrażających życiu objawów, które wydają się występować w przypadku wszystkich czterech szczepionek, ale z możliwymi różnicami w częstotliwości i mechanizmie, które wymagają dalszych badań i analiz.

Wnioski

1. W okresie 27.12.2020 – 31.12.2022 r. Niepożądane Odczyny Poszczepienne i Niepożądane Zdarzenia Medyczne występujące 30 dni po szczepieniach przeciw COVID-19 stanowiły ok.0,05% i nie odbiegały częstością od liczby NOP dla szczepień podawanych w ramach Programu Szczepień Ochronnych.
2. Uwzględniając rodzaj szczepionki i liczbę podanych dawek największy odsetek NOP występował po szczepionce Vaxzevria firmy Oxford-AstraZeneca.
3. W strukturze NOP przeważały odczyny łagodne (83,6%).
4. Najwięcej NOP i NZM zakwalifikowanych jako ciężkie występowało u osób powyżej 60. roku życia. W tej grupie także najczęściej dochodziło do zgonów w wyniku powikłań ciężkiego NOP.
5. Czynniki sprzyjającymi wystąpieniu ciężkiego NOP, w części przypadków prowadzącego do zgonu, oprócz wieku były choroby współistniejące, zwłaszcza kardiologiczne, pulmonologiczne, neurologiczne.
6. Analiza NOP i NZM występujących po szczepieniach przeciw COVID-19 wykazuje, że korzyści wynikające z tych szczepień przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i to w odniesieniu do wszystkich stosowanych w profilaktyce COVID-19 szczepionek.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbattista M, Martinelli I, Peyvandi F. Comparison of adverse drug reactions among four COVID-19 vaccines in Europe using the EudraVigilance database: Thrombosis at unusual sites. *J Thromb Haemost* 2021; 19(10):2554-2558. <http://doi: 10.1111/jth.15493>.
2. Barros da Silva R, Rodrigues da Silva TP, Sayuri Sato AP, et. al. Adverse events following immunization against SARS-CoV-2 (covid-19) in the state of Minas Gerais *Rev Saude Publica* 2021;55:66. <https://doi: 10.11606/s1518-8787.2021055003734>
3. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, et al. Analysis of COVID-19 vaccine type and adverse effects following vaccination. *JAMA Netw Open* 2021; 4(12): e2140364. <https://doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40364>.
4. Bossi E, Gianfredi V, Odone A, et al. COVID-19 second wave: appropriateness of admissions to the Emergency Department of a main metropolitan hospital in Milan. *Acta Biomed.* 2021; 92(Suppl 6): e2021419. <https://doi: 10.23750/abm.v92iS6.12244>.
5. Cessak G, Fordymacka A, Maciejczyk A. Dopuszczenie do obrotu i monitorowanie bezpieczeństwa szczepionek w Polsce i Unii Europejskiej. Dostęp: <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/215003,dopuszczenie-do-obrotu-i-monitorowanie-bezpieczenstwa-szczepionek-w-polsce-i-unii-europejskiej> (data wejścia: 17.09.2023).
6. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (data wejścia: 17.09.2023).
7. Gianfredi V, Mauer NS, Gentile L, et al. COVID-19 and recreational skiing: results of a rapid systematic review and possible preventive measures. *Int J Environ Res Pub Health* 2021; 18(8): 4349. <https://doi: 10.3390/ijerph18084349>.
8. Gianfredi V, Santangelo OE, Provenzano S. The effects of COVID-19 pandemic on the trend of measles and influenza in Europe. *Acta Biomed.* 2021; 92(4): e2021318. <https://doi: 10.23750/abm.v92i4.11558>.
9. Kewan T, Flore M, Mushtaq K, et al. Characteristics and outcomes of adverse events after COVID-19 vaccination, *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021; 2(5): e12565. <https://doi: 10.1002/emp2.12565>.
10. Li T, Zhang T, Gu Y, Li S, Xia N. Current progress and challenges in the design and development of a successful COVID-19 vaccine. *Fundamental Research* 2021; 1(2): 139-50. <https://doi: 10.1016/j.fmre.2021.01.011>.
11. NIZP-PZH. Niepożądane Odczyny Poszczepienne Covid-19. Dostęp: <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2022/03/Raport-NOP-do-28.02.2022.pdf> (data wejścia: 17.09.2023).
12. NIZP-PZH. Szczepienia info. Czym są niepożądane odczyny poszczepienne? Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wszystko-o-szczepieniach/co-to-sa-niepozadane-odczyny-poszczepienne-2/> (data wejścia: 17.09.2023)

13. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A. Wakcynologia, Ośrodek Wydawniczy Augustana, Bielsko-Biała 2005, s. 93, 97-99, 263.
14. Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/pierwszy-przypadek-koronawirusa-w-polsce> (data wejścia: 17.09.2023).
15. Pang K, Pan L, Guo H, Wu X. Case Report: Associated Ocular Adverse Reactions With Inactivated COVID-19 Vaccine in China. *Front Med (Lausanne)*.2021; 8: 823346. [https://doi: 10.3389/fmed.2021.823346](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.823346)
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania (Dz.U. 2010 nr 254 poz. 1711 z późn. zm.), załącznik nr 1.Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20102541711> (data wejścia: 17.09.2023).
17. Signorelli C, Odone A, Gianfredi V, et al. COVID-19 mortality rate in nine high-income metropolitan regions. *Acta Biomed* 2020; 91(9-S): 7-18. [https://doi: 10.23750/abm.v91i9-S.10134](https://doi.org/10.23750/abm.v91i9-S.10134).
18. Signorelli C, Odonel A, Gianfredi V, et al. The spread of COVID-19 in six western metropolitan regions: a false myth on the excess of mortality in Lombardy and the defense of the city of Milan. *Acta Biomed* 2021; 91(2): 23-30. [https:// doi: 10.23750/abm.v91i2.9600](https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9600).
19. Szczepienia. Info. Jakie szczepionki przeciw COVID-19 są dopuszczone do obrotu? Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jakie-szczepionki-przeciw-covid-19-sa-dopuszczone-do-obrotu/> (data wejścia: 17.09.2023).
20. Uchwała w sprawie przyjęcia narodowego programu szczepień. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/premier/uchwala-w-sprawie-przyjecia-narodowego-programu-szczepien-przeciw-covid-19> (data wejścia: 17.09.2023).
21. Ustawa z dnia 5 grudnia o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (t. j. Dz. U. 2008 Nr 234 poz. 1570 z późn. zm.). Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20082341570> (data wejścia: 17.09.2023).
22. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. 2001, Nr 126 poz. 1381 z późn. zm.) art. 2, pkt. 3c. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20011261381> (data wejścia: 17.09.2023).
23. Vanegas E, Robles-Velasco K, Osorio MF, et al. Adverse reactions following COVID-19 vaccination: an Ecuadorian experience. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;72: 103044. [https://doi: 10.1016/j.amsu.2021.103044](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103044).
24. WHO. Global research on coronavirus disease (Covid-19) Dostęp: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov> (data wejścia: 17.09.2023).
25. Wróblewska I, Wróblewska Z, Grudzień R, et. al. Post-vaccination reactions occurring in patients vaccinated against SARS-COV-2. *Med Og Nauk Zdr* 2021; 27(4): 421-427. <https://doi.org/10.26444/monz/145063>.

STRESZCZENIE

Analizy występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz niepożądanych zdarzeń medycznych w Polsce, dokonano z wykorzystaniem raportów uzyskanych ze zbiorów prowadzonych przez NIZP-PZH w okresie od 27.12.2020 r. – 28.02.2022 r. dotyczących liczby zarejestrowanych przypadków NOP i NZM z uwzględnieniem ich klasyfikacji oraz charakterystyki. Analizie poddano zarejestrowane NOP i NZM po szczepionkach przeciw COVID – 19 dopuszczonych do obrotu w krajach Unii Europejskiej tj. Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), COVID-19 Vaccine (Janssen). W Polsce odczyny ciężkie stanowiły 0,001% wszystkich zarejestrowanych odczynów i zdarzeń poszczepiennych przy uwzględnieniu liczby podanych dawek szczepionki. Z analizy danych zawartych w raportach NIZP-PZH wynika, że korzyści ze szczepienia przeciwko COVID – 19 nadal przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym rzadkich, zagrażających życiu objawów, które występują w przypadku wszystkich 4 szczepionek.

SŁOWA KLUCZOWE: Niepożądane Odczyny Poszczepienne, Niepożądane Zdarzenia Medyczne, Szczepienia, Sars-CoV-2

ABSTRACT

The analysis of adverse vaccine events and other adverse events in Poland was performed using reports obtained from the collections kept by the National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene in the period from 27.12.2020 to 28.02.2022 concerning the number of registered cases of Vaccine adverse event and Adverse medical events, taking into account their classification and characteristics. The analysis included registered VAEs and AMEs after COVID-19 vaccines authorized in European Union countries, i.e., Comirnaty (PfizerBioNTech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), and the Janssen COVID-19 Vaccine (. The analysis of the data in the NIZP-PZH reports shows that the benefits of COVID-19 vaccine still outweigh the risk of adverse reactions, including the rare life-threatening symptoms that may occur with all 4 vaccines.

KEYWORDS: vaccine adverse events , adverse events, vaccinations, Sars-CoV-2