

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Efekty niepożądane szczepień a potencjalne terapie przeciw COVID-19

Adverse effects of vaccinations and potential therapies against COVID-19

Katarzyna Wasiak^{1,2,3}, Piotr Rieske^{1,2,3}

¹Zakład Biologii Nowotworów, Katedra Biologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Celther Polska Sp. z o.o., Laboratorium Naukowo-Badawcze, Konstancinów Łódzki, Polska

³Personather Sp. z o.o., Konstancinów Łódzki, Polska

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono, że terapie przeciwwirusowe są zdecydowanie bardziej szkodliwe oraz mniej skuteczne i dostępne niż szczepienia. Terapie przeciwwirusowe nie są skuteczne w zasadzie w II i III fazie choroby. Stosowanie terapii przeciwwirusowych u wszystkich pacjentów spowodowałoby wystąpienie u nich licznych działań niepożądanych, a tylko 10% chorych przechodzi z I do II fazy i wymaga takiego leczenia. Szansa na wyleczenie pacjentów z COVID-19 w II i III fazie choroby gwałtownie się zmniejsza. Szczepienia są natomiast bardzo skuteczne. Niepożądane odczyny poszczepienne występują rzadko; trwają intensywne badania zmierzające do wyjaśnienia ich etiopatogenezy. Z biotechnologicznego punktu widzenia szczepienia prowadzą do wytworzenia immunoterapii zbliżonej do CAR-T czy przeciwciał monoklonalnych, które działają od pierwszego dnia infekcji, a nie pierwszego dnia wystąpienia objawów, kiedy pacjenci mogą rozpocząć jakąś terapię. W przypadku COVID-19 stwierdzono zdecydowaną przewagę szczepienia nad terapią farmakologiczną. Ponieważ nie u wszystkich pacjentów szczepienie może być skuteczne, badania nad terapią powinny być intensywnie prowadzone. Prawidłowa farmakoterapia zależy od szybkiej współpracy diagnostów z lekarzami, a także od opracowania testów umożliwiających dobrać terapię i stwierdzenie, u kogo choroba, taka jak COVID-19, przejdzie z I fazy w II fazę. Zaszczepieni pacjenci zareagują najprawdopodobniej lepiej na stosowane terapie.

SŁOWA KLUCZOWE

SARS-CoV-2, COVID-19, szczepionka, niepożądany odczyn poszczepienny (NOP), wzmocnienie zależne od przeciwciał (ADE).

ABSTRACT

Publication indicates that antiviral therapies are definitely more harmful and less effective as well as less accessible than vaccinations. Antiviral therapies are generally not effective in phase II and III of the disease. The use of antiviral therapies in all patients would doom them to many side effects, and only 10% of patients go from phase I to phase II and require such treatment. The chance of curing COVID-19 patients in phase II and

III of the disease is rapidly declining. Vaccinations, on the other hand, are very effective. Confirmed AEFI are rare and intensive research is underway to elucidate their etiopathogenesis. From a biotechnological point of view, vaccination leads to the production of CAR-T-like immunotherapy or monoclonal antibodies, that work from the 1st day of infection, not from the first day of symptom onset, when patients can start some pharmacological therapy. In the case of COVID-19, a clear advantage of vaccination over pharmacological therapy has emerged. Nevertheless, because vaccination may not be effective for all patients, working on therapy should also be intensively carried out. Proper pharmacotherapy administration depends on the quick cooperation of diagnosticians with doctors. It also depends on the development of tests to select therapies and determine in whom a disease such as COVID-19 will change from phase I to phase II. Vaccinated patients will probably respond better to treatments.

KEY WORDS

SARS-CoV-2, COVID-19, vaccine, adverse event following immunization (AEFI), antibody-dependent enhancement (ADE).

ADRES DO KORESPONDENCJI

Piotr Rieske, Zakład Biologii Nowotworów, Katedra Biologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, Polska, e-mail: piotr.rieske@umed.lodz.pl

BADANIA NAD MECHANIZMAMI BIOLOGICZNYMI POTENCJALNIE ZWIĄZANYMI Z NIEPOŻĄDANYMI ODCZYNAMI POSZCZEPIENNYMI

Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) należy rozpatrywać na ogólnych zasadach ryzyka występującego w różnych obszarach działania człowieka, kiedy bierze się pod uwagę korzyści związane z ryzykiem. Ocenę bezpieczeństwa szczepień można rozważyć na dwóch poziomach – poziomie badań podstawowych i obserwacji w warunkach rzeczywistych. Badania mechanizmów molekularnych, które mogą leżeć u podstaw niepożądanych efektów szczepień, są bardzo ważne, ponieważ mogą pozwolić wykluczyć przypadkowe korelacje od autentycznych NOP. W warunkach rzeczywistych należy to rozważyć na podstawie badań klinicznych i obserwacji poczynionych podczas szczepień populacyjnych [1, 2].

Badania nad mechanizmami biologicznymi potencjalnie związanymi z NOP nie mogą zastąpić badań populacyjnych, ale są niezbędne, ponieważ pozwalają odróżnić niektóre koincydencje od prawdziwych groźnych NOP. Klasycznym przykładem jest spektrum zaburzeń autystycznych (autyzm). Próbowano wykazać, że autyzm koreluje ze szczepieniami, ale te wyniki zostały odrzucone. Sama korelacja, nawet jeśli wystąpi, nie daje naukowcom prawa do stwierdzenia, że taka jest przyczyna zjawiska [3]. Niepożądane odczyny poszczepienne muszą być bardzo dokładnie badane [4, 5]. W przypadku szcze-

pionek wektorowych zaobserwowano, że w nielicznych przypadkach po szczepieniach pojawiają się przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi płytkowemu 4 (PF4), co może prowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych. Są to przypadki bardzo rzadkie, a ich mechanizmu nie udało się do tej pory dokładnie wyjaśnić. Podejrzewa się, że sama budowa szczepionek wektorowych może odgrywać pewną rolę. Podobne zjawisko obserwuje się częściej po zastosowaniu heparyny niż po podaniu szczepionek, ponieważ heparyna jako ujemnie naładowany polimer wywołuje rzadkie skutki uboczne [6, 7]. Podobnie polimerem jest DNA. Nie chodzi więc najprawdopodobniej w przypadku szczepionek wektorowych o samo białko SPIKE, ale DNA znajdujące się w niektórych szczepionkach. Heparyna jest również stosowana profilaktycznie. W przypadku szczepień i NOP nikogo nie szokuje, że podaje się heparynę w terapii [8]. Nie wiadomo, czy wyjaśnia to podłoże podobnych NOP po zastosowaniu szczepionek RNA [9]. Warto jednak w tych przypadkach wziąć pod uwagę również tę ewentualność, ponieważ RNA w szczepionkach jest zmodyfikowane, aby przedłużyć czas jego półtrwania [10]. Dobitnie pokazuje to, że mimo stosunkowo rzadkiego występowania tego zjawiska, wymaga ono dalszych analiz.

Modyfikacje RNA wpływają korzystnie na różne zjawiska obserwowane w trakcie szczepień, takie jak zbyt gwałtowna produkcja interferonów, czyli zjawiska, których powinno się unikać. Odkryto, że włączenie naturalnie występujących zmodyfikowanych nukleozydów,

w tym 1-metylo-pseudourydyny, zapobiega aktywacji receptorów toll-podobnych TLR7 i TLR8, co zmniejsza ryzyko uwalniania interferonu typu 1, podobnie jak ma to miejsce w czasie infekcji wirusowych [11].

Innym niezwykłym do tej pory doniesieniem jest informacja o możliwości negatywnego wpływu białka SPIKE na naprawę DNA i rekombinację VDJ, wykryte w czasie badań *in vitro* [12]. Należy jednak podkreślić, że Jiang i Mei chcieli zwrócić uwagę na niekorzystny wpływ infekcji, a nie szczepień. W przypadku szczepień byłoby to rozważane jako mechanizm potencjalnych odległych NOP – negatywny wpływ na sprawność układu odpornościowego czy mutagenność. Jest to założenie o tyle błędne, że nie mamy do czynienia ze szczepieniami w okresie, kiedy nie występuje choroba. Innymi słowy – wszyscy albo prawie wszyscy się zakażą. Autorzy publikacji zasugerowali osłabienie mechanizmów naprawy DNA przy bardzo wysokim stężeniu białka SPIKE SARS-CoV-2, ale nie ich zniesienie. Wpływ na rekombinację VDJ ma mniejsze znaczenie, ponieważ to nie komórki, w których odbywa się ta rekombinacja, są celem dla szczepionek mRNA. Komórki te znajdują się w szpiku kostnym, a nie w miejscu działania szczepionek RNA lub wektorowych. Większość szczepionek zawiera informację pozwalającą stworzyć kompletne białko SPIKE z niewielkimi modyfikacjami (opisano poniżej). Pomimo dodania sekwencji sygnałowej, SPIKE szczepionkowy ulega prawidłowemu fałdowaniu i glikozylacji. Do tej pory nie ma potwierdzenia ani też zaprzeczenia wyników dotyczących wpływu SPIKE na naprawę uszkodzeń DNA. W badaniach nad DNA uszkodzenia wywoływano za pomocą czynników chemicznych i fizycznych, na które nie są narażone osoby zaszczepione, chyba że poddawane są jednocześnie radio- lub chemioterapii. Podważa to wagę badania, ale też go nie dyskredytuje. Jest to typowa ocena mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA. Być może mankamentem jest, że nie zbadano w trakcie analiz wpływu UV, co miałyby więcej sensu w przypadku prowadzonych szczepień. Publikację tę należy również widzieć w kontekście różnych czynników, które upośledzają działanie systemów naprawy uszkodzeń DNA, i to jak wiele ich działa w naszym środowisku. Poważne zaburzenia w systemie naprawy uszkodzeń DNA powoduje chociażby alkohol, a raczej produkty jego detoksykacji [13, 14]. W przypadku drobnocząsteczkowych związków chemicznych wykorzystanych w szczepionkach nie ma podstaw, żeby podejrzewać je nawet o działanie kancerogenne po długotrwałym zastosowaniu. Działania jatrogenne mogą natomiast wywoływać różne leki, takie jak antybiotyki fluorochinolonowe stosowane często w powikłaniach bakteryjnych towarzyszących COVID-19 [15]. W tych ostatnich przypadkach wyniki badań pochodzą nie tylko z badań *in vitro*, lecz także u pacjentów. Do wy-

ników tych należy więc podejść z dużą ostrożnością [16, 17]. Jak wskazano na wstępie, szczepionki nie powinny być traktowane ani łagodniej, ani bardziej restrykcyjnie niż wiele produktów na rynku. W tej chwili wydaje się, że oceniane są bardziej restrykcyjnie, przynajmniej wśród społeczeństwa.

Szczególnie często zwraca się uwagę na obecność w szczepionkach sekwencji kodującej SPIKE, które samo w sobie ma być groźne. SPIKE ze szczepionek jest bardzo podobne, ale nie dokładnie takie samo jak wirusowe. Różnice te są zmienne w zależności od szczepionki. Zrozumienie tych różnic wymaga połączenia wiedzy biochemicznej z immunologiczną i wirusologiczną. Wirusowe białko SPIKE na skutek lizy komórek jest wydzielane. Podobnie ze względu na działania makrofagów w obrębie zlizowanych komórek jest wykorzystywane do stymulacji układu odpornościowego. Po podaniu szczepionek mRNA i wektorowych niewłaściwie przygotowane białko ulegałoby kumulacji wewnątrz komórki. Problem ten trzeba rozwiązać, dodając do sekwencji białka SPIKE sekwencję tzw. peptydu sygnałowego. Przykładowo Janssen-Johnson&Johnson i Instytut Gamaleya (Sputnik) stosują autentyczną sekwencję sygnałową białka SARS-CoV-2, podczas gdy CanSino zastąpił ją sekwencją ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA). Umożliwia to sekrecję białka albo jego lokalizację w błonie komórek, które uległy transdukcji czy transfekcji liposomalnej [10]. Dzięki sekwencji sygnałowej tylko niewielka część białka ulega sekrecji, pozostała część ulega gromadzeniu w błonie [18, 19]. Nie dotyczy to szczepionki Novavax, ponieważ jej białko nie może kumulować się wewnątrz komórek w takich stężeniach jak w przypadku białek produkowanych wewnątrz komórek. Białko SPIKE z Novavax produkowane jest w komórkach owadzych. Kolejna różnica między SPIKE szczepionkowym a wirusowym może mieć związek z trimeryzacją. Różne zespoły różnie potraktowały ten problem. Nie wszystkie białka SPIKE szczepionkowe mają taką samą zdolność do trimeryzacji jak wirusowe białko SPIKE [19]. Pfizer uznał, że trimeryzacja jest zjawiskiem pożądanym i dodał sekwencję wzmacniającą ten efekt. Pozostałe szczepionki nie wzmacniają trimeryzacji [20].

W przypadku bezpieczeństwa szczepień należy również wspomnieć o zjawisku wzmocnienia zależnego od przeciwciał (*antibody-dependent enhancement* – ADE). Od początku trzeba podkreślić, że jeśli ADE (typu infekcja zależna od przeciwciał) występowałoby, to dotyczyłoby zarówno ozdrowieńców, jak i zaszczepionych. Badanie tego zjawiska trudno zakwalifikować tylko do analiz *in vitro*. Zjawiska tego bardzo się obawiano, dlatego czujność była podniesiona i jest nadal. Pierwszy typ ADE zależy głównie od wprowadzenia wirusa do komórek, takich jak makrofagi, za pomocą przeciwciał, natomiast samo to

wprowadzenie nie wystarcza, aby było groźne. Generalnie pochłanianie wirionów przez makrofagi jest ich funkcją. Komórki te dotychczas, jak również mechanizm ADE, nie wydają się optymalne dla namnażania SARS-CoV-2. W związku z tym nawet jeśli występuje samo pobieranie wirionów SARS-CoV-2 z udziałem przeciwciał, to nie przyczynia się do nasilenia objawów. W ostatnim czasie opisano właśnie tzw. infekcje ułomne makrofagów w związku z ADE [21]. Co do zasady przeciwciała mogły tracić zdolność do neutralizacji wirionów SARS-CoV-2, kiedy pojawiały się nowe warianty, ale dotychczas nigdy nie wykryto, aby nasilały ich infekcyjność [22]. Nie można wykluczyć, że pojawi się wariant wirusa, który będzie powodował ADE typu zwiększenie infekcyjności. Poza ADE polegającym na nasilaniu infekcji, istnieje ADE związane z odkładaniem się przeciwciał związanych z wirionami czy fragmentami wirionów w różnych miejscach organizmu. Dwa wzmiankowane typy ADE nie powinny być mylone. ADE drugiego typu (odkładanie się kompleksów antygen–przeciwciała) można zaobserwować prawdopodobnie, gdy COVID-19 przechodzi w fazę, w której nie ma już wirionów, ale właśnie ich remnanty, nawet zneutralizowane przeciwciałami. Wtedy przeciwciał jest bardzo dużo, a ich działanie można porównać z tzw. *friendly fire*. Przeciwciała odkładające się w różnych miejscach mogą indukować np. mechanizmy stanu zapalnego [23]. Mylenie tych dwóch typów ADE jest o tyle niebezpieczne, że krytycy szczepionek powołują się prawdopodobnie na ten drugi typ ADE, który może występować w czasie II fazy COVID-19, nie biorąc pod uwagę, że właściwe działanie szczepionki utrudnia odkładanie się kompleksów antygen–przeciwciała w dużych ilościach. Odpowiednio przeprowadzone szczepienia zapobiegają, co do zasady, temu drugiemu typowi ADE, ponieważ nie dopuszczają do pojawienia się dużych stężeń wirionów, a także dużych stężeń kompleksów antygen–przeciwciała.

Pokazuje to, że zagadnienie szczepienia osób, które są w początkowej fazie choroby (bez objawów), powinno być nadal analizowane. Osoby takie (zainfekowane) były wykluczone z badań klinicznych. Jest to ważne, dlatego że zainfekowana osoba udająca się do punktu szczepień może potencjalnie zagrozić nie tylko sobie, lecz także innym szczepionym. Problem próbowano zminimalizować pomiarem temperatury w punkcie szczepień i ankietą, w której zadano pytania nawiązujące do objawów COVID-19. W tym miejscu kolejny raz widać jak dużym wyzwaniem jest personalizacja w czasie pandemii. W Polsce wykonywano dziennie około 100 tysięcy testów PCR, aby stwierdzić, kto ma COVID-19 czy infekcję. Szczepienie wykonywano niekiedy nawet u 150 tysięcy osób dziennie w Polsce. We Włoszech w tej chwili testuje się już około miliona osób dziennie. Metody pulowania materiału genetycznego przed testami mogą pomóc w takich

warunkach. Gdyby jednak wprowadzono taki obowiązek, to nie wiadomo, czy osoby im poddawane przy dobrowolności szczepień nie zrezygnowałyby ze szczepienia. Przy dwóch dawkach jest to bez wątpienia dalsze utrudnienie logistyczne. Widać jak trudno pogodzić współczesne wymagania personalizacji z koniecznością prowadzenia masowych szczepień i masowych testów [24]. Problem zapewne nie jest tak istotny, jeśli ktoś przyjmuje drugą czy trzecią dawkę i zakazi się w punkcie szczepień. W ostatnim czasie testy bezpieczeństwa przeszła szczepionka antygenowa Novavax, w przypadku której stężenie SPIKE we krwi jest wyższe, podważając wyraźnie zasadność obaw o zarówno ADE polegające na tworzeniu kompleksów antygen–przeciwciała, jak i ADE polegające na ułatwieniu przez przeciwciała infekcji wirusowej [25, 26].

Na kanwie rozważań o ADE pojawia się również pytanie, czy terapia surowicą ozdrowieńców lub wyprodukowane przeciwciała są i do którego dnia mogą być skuteczne, co znajduje odzwierciedlenie w publikacjach. W tym aspekcie przeważają jednak doniesienia o tym, że takie zjawisko, jak ADE nawet w czasie choroby nie występuje [27, 28]. Od początku logiczne wydawało się, że surowica ozdrowieńców może być skuteczna, jeśli zastosuje się ją bardzo wcześnie (dopóki istnieją wiriony, a nie ich remnanty), co okazało się być nierealne w warunkach szpitalnych. Jest to ogólnie problem terapii przeciw COVID-19 [29]. Problem ADE jest analizowany wyjątkowo skrupulatnie w przypadku COVID-19. Warto jednak jeszcze raz podkreślić, że jeśli pojawi się wariant SARS-CoV-2 powodujący ADE w znaczeniu nasilania infekcji, to ADE będzie dotyczyć nie tylko części zaszczepionych, lecz także ozdrowieńców. ADE nie dotyczy oczywiście odpowiedzi limfocytów T cytotoksycznych. ADE zawsze może być problematyczne w działaniu układu odpornościowego i jeśli pojawi się wariant wywołujący to zjawisko, powinno się stosować terapię przeciwwirusową. Terapia nie musi być drobnocząsteczkowa, choć oczywiście takie leki, jak molnupirawir czy ritonawir, wciąż będą opracowywane. Może to być terapia immunologiczna przeciwciałami wyprodukowanymi w laboratorium czy uniwersalnymi (dla każdego biorcy) komórkami CAR-T, szczególnie jeśli u osoby starszej wyczerpują się możliwości poszerzenia odpowiedzi układu odpornościowego przeciwko nowym patogenom [30, 31]. Należy jednak pamiętać, że te metody nie sprawdzą się, jeśli podejmie się tego typu działania za późno, tj. gdy choroba wchodzi w okres występowania remnantów wirusów. Terapie takie są stopniowo opracowywane, ale jak do tej pory nic nie wskazuje, że będą one musiały zastąpić szczepienia [18].

Szczepionkom zarzuca się również, że nie zbadano ich efektów odległych, przykładowo ewentualnego działania pronowotworowego. Nie jest to jednak prawda, że obecne szczepionki nie były pod tym kątem testowane,

ponieważ były badane wszystkie ich składowe poza kwasem nukleinowym kodującym SPIKE i kodowanym przez niego białkiem SPIKE. Z tym białkiem zetnie się niemal każdy, co obecnie przewiduje się na fali łagodniejszego wariantu omikron SARS-CoV-2. Szczepionki wektorowe stosuje się od wielu lat. Wektory użyte przez Johnson&Johnson czy AstraZeneca stosowane są od wielu lat w różnych szczepionkach. Są i były testowane w różnych badaniach klinicznych dotyczących szczepionek przeciwko grypie, wirusowi Zika, AIDS, w nowych szczepionkach przeciw gruźlicy czy Ebola. W przypadku wirusów, z których wywodzą się wektory, nie stwierdzono efektu pronowotworowego u ludzi. Do szczepionek nie wykorzystuje się natywnych środowiskowych adenowirusów, ale ich ułomne odmiany. Wiriony zastosowane w szczepionkach wektorowych są ułomne w takim sensie, że mogą wnikać do komórek, ale nie mogą w nich replikować ani się namnażać. Nie mają białek, które można podejrzewać o efekt pronowotworowy [32–34].

Adenowirusy definiuje się co do zasady jako nieintegrujące. Nie można jednak twierdzić, że integracja fragmentów DNA adenowirusów z genomem komórek jest całkowicie wykluczona. Jest jednak bardzo mało prawdopodobna, a w przypadku wydajności transdukcji przy szczepieniach – nieosiągalna [35]. Jeśli prawdą jest, że takie integracje sporadycznie się zdarzają, to jesteśmy wielokrotnie w trakcie naszego życia infekowani nieułomnymi adenowirusami, przechodząc np. przeziębienia. Wirusy te, w przeciwieństwie do tych ze szczepionek, mogą się namnażać. Jeśli więc rzadkie modyfikacje genomu się zdarzają w konsekwencji ich działań, to i nasze genomy są modyfikowane przez adenowirusy. Adenowirusy są dość mocno rozpowszechnione, ponieważ u większości zakażonych powodują łagodne objawy [36].

W przypadku szczepionki mRNA BNT162b2, mRNA-1273 nie ma wektora wywodzącego się z wirusa środowiskowego. mRNA zawierający informację o SPIKE wirusa znajduje się w nanocząsteczkach związków lipidowych. Pierwszy lek liposomalny zarejestrowano w latach 90. XX wieku [37]. Lipidy przez te wszystkie lata były udoskonalane. Lista składników jest dobrze znana [38].

Stosunkowo nowym składnikiem jest SM-102, zastosowany w szczepionce Moderna. Uzyskane wyniki sugerują niską potencjalną genotoksyczność dla ludzi. W jego przypadku nie ma badań dotyczących rakotwórczości według producenta szczepionki. Nazwa chemiczna w języku angielskim (*heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)(6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl)amino)octanoate*) wskazuje na grupę związków, w przypadku których nie wykrywa się co do zasady ani genotoksyczności, ani działań pronowotworowych [39].

Elementy stabilizujące mRNA w komórkach, by rozpadło się po kilkudziesięciu, a nie kilku godzinach, rów-

niez są testowane od lat. W ich opracowaniu uczestniczyli także Polacy [40, 41]. Niektóre substancje lipidowe podobne do zawartych w szczepionkach stosowane są nawet w kosmetykach i nie budzi to żadnych emocji, pomimo że kosmetyki te bywają stosowane przez niektóre osoby codziennie [42].

Prawie wszystkie składowe szczepionek, oprócz fragmentu kwasu nukleinowego kodującego białko SPIKE, były testowane więc przez wiele lat. Nie ma przesłanek, które wskazywałyby na ryzyko ich działania pronowotworowego. Białko SPIKE oczywiście nie było badane tak długo. Trzeba jednak pamiętać, że zarówno z białkiem SPIKE, jak i kwasem nukleinowym je kodującym zetkną się wszyscy, zwłaszcza od kiedy pojawił się wariant omikron SARS-CoV-2. Wszystko wskazuje na to, że białko SPIKE będzie się kumulować u niezaszczepionych dłużej i w większym stężeniu. Natomiast jeśli istnieją jakieś niekorzystne działania białka SPIKE, to można zadać pytanie, czy jest sens szczepić wszystkich, tych którzy przeszli infekcję i nie są w grupie ryzyka, albo czy rzeczywiście trzeba ich szczepić po 9 miesiącach od ozdrowienia. Jeżeli wirus stanie się podobny do wirusa przeziębienia, to szczepienia nic nie zmienią pod tym względem.

NIEPOŻĄDANE ODCZYNY POSZCZEPIENNE W TRAKCIE BADAŃ KLINICZNYCH I SZCZEPIEŃ POPULACYJNYCH

Badania *in vitro* mają znaczenie, ponieważ mogą stanowić ostrzeżenie przed NOP, czy wyjaśniać ich mechanizm, ale większe znaczenie mają obserwacje w warunkach rzeczywistych. Badania podstawowe NOP dotyczące anafilaksji skupiają się na alergii na substancje zawarte w szczepionkach. Anafilaksja należy do poważnych NOP. Generalnie ze względu na częste występowanie różnego rodzaju anafilaksji w populacji, ten NOP nie powoduje najczęściej trwałych powikłań, a jego ogólny mechanizm jest dość dobrze poznany. Niestety, podobnie jak w przypadku wielu innych anafilaksji, trudno jest przewidzieć, kto będzie uczulony na dane substancje występujące w szczepionce.

Niepożądane odczyny poszczepienne badane są bardzo dokładnie [4]. Dane z całego świata mówią o ich występowaniu. Warto zaznaczyć, że w przypadku sytuacji najtragiczniejszych i groźnych zdecydowanie różni się status zgłoszenia NOP od końcowego werdyktu lekarzy, np. po autopsji, czy faktycznie szczepienie było przyczyną zgonu. W przypadku anafilaksji łatwiej o bezpośredni dowód, również dlatego zdecydowano się na szczepienie w miesiąc naramienny. W tej okolicy znajdują się ważne węzły chłonne. NOP różnego typu występują z odmienną częstością w różnych grupach wiekowych. Są to zdarzenia stosunkowo rzadkie, biorąc pod uwagę, że wśród osób szczepionych znajdują się nawet osoby star-

sze, dla których każda ingerencja w ich organizm stanowi jakieś ryzyko. Warto jednak zauważyć, że groźne NOP częściej występowały u osób poniżej 50. roku życia.

W czasie badań klinicznych wykryto także groźne odczyny poszczepienne. W grupie kontrolnej, w której nie podano szczepionki, ale preparat, który miał być neutralny (często sól fizjologiczna), odnotowano odczyny nazywane NOP. Jest to ogólnie problem semantyczny, ponieważ jak można mówić o NOP u kogoś, kto nie otrzymał szczepionki. O ile miejscowe uczucie bólu łatwo w tym przypadku wytłumaczyć, o tyle podniesienie temperatury i bóle głowy w grupie placebo są bardzo zastanawiające. Można domniemywać, że wystąpiło tzw. zjawisko *nocebo* (łac. *będę szkodzić*), czyli wystąpienie niekorzystnych objawów ze względu na to, że osoba poddana działaniu szczepionki spodziewała się, iż powinny one wystąpić. Ujawnia to bardzo duży lęk przed szczepieniami. *Nocebo* (łac. *będę szkodzić*) jest odwrotnością efektu placebo (łac. *będę się podobać*) i brzmi paradoksalnie, że takie objawy obserwuje się właśnie w grupie określonej jako grupa placebo w trakcie badań klinicznych. Jeśli prawdą jest, że za niektóre NOP odpowiada negatywne nastawienie do szczepień, to zjawisko to rzutowałoby na całą problematykę NOP, a grupę niepoddawaną szczepieniu powinno się raczej nazywać *nocebo*, a nie placebo. Nazwa „grupa placebo” została nadana, ponieważ stosowane terapie, poprzez oczekiwanie przez pacjenta przyniesienia poprawy (jako np. nowocześniejsze), dawały albo złudzenie poprawy, albo wręcz obiektywną poprawę. W związku z tym, że osoba szczepiona oczekuje po szczepieniu nie poprawy, ale NOP, nazwa grupa placebo traciłaby sens. Oczywiście obawa przed NOP w czasie badań klinicznych ma prawo być większa niż w czasie szczepień populacyjnych. Należy doprecyzować, że nie we wszystkich przypadkach w grupie kontrolnej podawano roztwór soli fizjologicznej. W przypadku szczepionki AstraZeneca podano ChAdOx1 nCoV-19 – szczepionkę przeciwko meningo-kokom grupy A [43–47].

Co powinno być podawane w grupie placebo jest przedmiotem sporów i wykracza poza zakres tego opracowania. Wiadomo natomiast, ile było wątpliwości co do tego, czy szczepienia przeciwko gruźlicy stanowią jakąś ochronę przed COVID-19 [48, 49].

Przechodząc do danych na temat NOP dotyczących szczepień populacyjnych, przedstawiono dalej listę odczynów zgłoszonych jako domniemanych NOP w Kanadzie do grudnia 2021 roku. Zarejestrowano łącznie 16 464 zgłoszenia NOP. Warto podkreślić nie NOP, ale ich zgłoszenia, które otrzymano po 25 088 486 dawkach szczepionek przeciw COVID-19. Z łącznej liczby 16 464 raportów NOP otrzymanych do tej pory 15 525 raportów dotyczy NOP łagodnych (94,3% wszystkich raportów NOP), a 939 raportów spełnia kryteria wyznaczone dla groźnych NOP

(5,7% wszystkich raportów NOP). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło reakcji alergicznych skóry. Zgłaszano je odpowiednio w około 20% wszystkich zgłoszeń NOP. 1230 zgłoszeń obejmuje szczególne zdarzenie niepożądane związane ze szczepionką COVID-19, w którym 575 zgłoszeń również dotyczy groźnych NOP. Dwadzieścia jeden zgłoszeń dotyczy zakrzepicy z zespołem małopłytkowości (TTS) po otrzymaniu szczepionki AstraZeneca Vaxzevria/COVISHIE Szczepionka LD COVID-19, w tym 16 to immunotrombocytopenia wywołana szczepionką (VITT). Zgłoszono również 589 wystąpień zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia po otrzymaniu szczepionki mRNA. Dane te są ciągle edytowane i uzupełniane [50, 51].

Niepożądane odczyny poszczepienne najczęściej są i mogą być niekiedy rozpatrywane jako zjawiska, których trudno uniknąć w czasie szczepień. W zasadzie brak jakiegokolwiek odczynu może niepokoić jako oznaka małej skuteczności szczepienia, dlatego niekiedy trudno precyzyjnie powiedzieć, jaki odczyn jest niepożądany. O ile w przypadku anafilaksji właściwie nie ma wątpliwości, że NOP był następstwem szczepienia, o tyle w niektórych przypadkach podważa się związek przyczynowo-skutkowy [52]. Jeśli jednak pomimo wątpliwości uwzględnia się również przypadki zaburzeń w układzie krzepnięcia, to niektóre bardzo rzadkie NOP powinny być mimo wszystko dokładnie analizowane.

Przyczyny NOP są złożone (badania nad ich mechanizmami omówiono w rozdziale *Badania nad mechanizmami biologicznymi potencjalnie związanymi z niepożądanymi odczynami poszczepiennymi*). Występowanie anafilaksji wskazuje, że u części osób występuje jakaś forma uczulenia na składniki szczepionek. Anafilaksja jest problemem ogólnym [53]. Oczywiście w większości przypadków anafilaksja przebiega dość łagodnie i w kraju, takim jak Wielka Brytania, odnotowuje się około 10 przypadków śmiertelnych rocznie związanych z alergiami pokarmowymi. Na tym tle anafilaksje przy szczepieniach nie stanowią poważnego zagrożenia w stosunku do korzyści. Statystycznie anafilaksje dotyczące substancji w szczepionce zdarzają się tak rzadko, że nie zdecydowano się sprawdzać przed szczepieniem, czy ktoś jest na nie uczulony [54]. W przypadku szczepionek przeciw COVID-19 anafilaksje mogą występować częściej [55]. Jak wskazano, szczepienia przeciw COVID-19 są podawane w formie iniekcji w mięsień naramienny, żeby ułatwić obserwację podstawowych NOP, takich jak anafilaksja, pomimo że podanie donosowe mogłoby zwiększać szansę ochrony przed infekcją. Ponownie jednak wybrano bezpieczeństwo [56]. Badania nad szczepionkami donosowymi nadal trwają [57].

Inne poważne odczyny poszczepienne występujące w czasie szczepień przeciw COVID-19 mogą być związane z działaniem układu krzepnięcia. Wydaje się, że

istnieją tu pewne różnice między szczepionkami. Powikłania te występują na tyle rzadko, że można je zaliczyć do tzw. chorób rzadkich, które zawsze stanowią problem medyczny. Im rzadziej występuje jakieś zjawisko, tym trudniej je badać. W tym miejscu widać związek między badaniami podstawowymi a obserwacjami zaszczepionych. Tylko poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za te rzadkie powikłania umożliwi uniknięcie chociażby części z nich. Jak opisano powyżej, mechanizm, który związany jest z zaburzeniami krzepnięcia (zakrzepica, trombocytopenia), występujący w stosunkowo nielicznych przypadkach, jest poznawany i ma związek z pojawieniem się przeciwciał przeciwko PF4, indukowanych prawdopodobnie przez DNA.

Wiele emocji wzbudziły wątpliwości, czy białko SPIKE wirusa SARS-CoV-2 może być toksyczne np. dla komórek śródbłonna naczyń krwionośnych. Omówiono to dokładnie w rozdziale o mechanizmach molekularnych NOP. Wyniki badań sugerujących taki efekt dotyczyły SPIKE produkowanego podczas infekcji, a nie w wyniku szczepienia [58, 59]. W założeniu badania te były ostrzeżeniem przed infekcją, a nie szczepieniem. Bez wątplenia istnieją różnice między obecnością SPIKE w czasie infekcji i po szczepieniu, których nie można uwzględnić w czasie badań *in vitro* [60, 61]. Można dodać, że nie udaje się właściwie wykryć w tzw. testach antygenowych białka SPIKE po szczepieniu, a oczywiście udaje się z wysokim prawdopodobieństwem w trakcie infekcji. Testy bezpieczeństwa szczepionki antygenowej Novavax, w przypadku której stężenie SPIKE we krwi jest wyższe, podważają wyraźnie zasadność tych obaw [25, 26]. W trakcie badań klinicznych NVX-CoV2373 (Novavax) nie wykryto zapaleń mięśnia sercowego, zakrzepicy czy trombocytopenii. Sugeruje to, że podłoże tych NOP jest najczęściej inne niż działania białka SPIKE [7]. Należy przypomnieć, że w momencie pojawienia się wariantu omikron SARS-CoV-2 uniknięcie kontaktu z białkiem SPIKE wydaje się niemożliwe.

Opisuje się z dużą uwagą również inne rzadkie NOP, takie jak zapalenie naczyń skórnych, również w przypadku ChAdOx1 nCoV-19, ponownie zwracając uwagę na rolę przeciwciał przeciwko PF4 [62].

Bardzo często o zapaleniu mięśnia sercowego dyskutuje się jako NOP. W tym przypadku również istnieją wyraźne przesłanki, aby twierdzić, że zjawisko to jest rzadko indukowane szczepieniami. Przykładowo w Danii podczas obserwacji 3 482 295 osób zaszczepionych BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), u 48 wystąpiło zapalenie mięśnia serca lub zapalenie osierdzia w ciągu 28 dni od daty szczepienia. Podczas dłuższej obserwacji zaobserwowano zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdziowe u 269 zaszczepionych, w grupie których 108 (40%) osób było w wieku 12–39 lat, a 196 (73%) stanowili mężczyź-

ni. Było to więc, podobnie jak w Kanadzie, 1/100 tysięcy osób, a nie dawek z takimi NOP. Ponadto w większości przypadków obserwowano szybki powrót do zdrowia. Nie stwierdzono przypadków śmierci, a 2/3 pacjentów poddanych zostało leczeniu domowemu [9, 63]. Niemniej problem ten jest oczywiście skrupulatnie analizowany.

W niektórych przypadkach, takich jak porażenie Bello, nie jest znany mechanizm choroby, dlatego trudno również badać związek między szczepieniami a chorobą. Takich osób jest około 20–40 tysięcy rocznie na 100 tysięcy. Szczepienia spowodowały wzrost od 2 do 5 osób na 100 tysięcy. Prawie wszyscy powracają do zdrowia po 3 miesiącach.

Badania socjologiczne wskazują, że najwięcej osób waha się co do szczepień z obawy przed trudnościami w zajściu w ciążę po szczepieniu, tymczasem nie ma żadnych naukowych podstaw dla tych twierdzeń. Doniesienia o podobieństwie białka SPIKE z syncytną 1 w tym przypadku były pseudonaukowe, a mimo to odegrały – jak widać – bardzo negatywną rolę [64, 65]. Nie ma natomiast złudzeń, że infekcja SARS-CoV-2 może dotyczyć jąder i jajników, co wskazywałoby, że szczepienia mogą potencjalnie chronić płodność, a nie jej zagrażać. Ostatnie badania pokazują, że szczepienie odgrywa najpewniej korzystną rolę w tym względzie [66, 67]. Nie stwierdza się natomiast wpływu szczepień na zwiększenie prawdopodobieństwa poronienia, pomimo początkowych wątpliwości w przypadku szczepionki AstraZeneca [64, 68, 69]. Komplikacje w trakcie ciąży występują natomiast w związku z COVID-19, szczepienie będzie więc przed tym chronić [70].

Wydaje się, że najłatwiej wyróżnić jedną grupę, w przypadku której szczepienie odgrywa odmienną rolę. Są to ozdrowieńcy. Porównywanie korzyści dla tych osób z korzyściami dla osób niebędących ozdrowieńcami nie jest proste. Niepożądane odczyny poszczepienne występują u tych osób częściej po zastosowaniu BNT162b2/Pfizer i, co ciekawe, tylko przy pierwszej dawce [71]. Sugeruje się więc, że dawka dla ozdrowieńców mogłaby być obniżona. W przypadku tych osób reakcje na szczepienie wydawały się silniejsze, jeśli szczepienie prowadzono w krótkim czasie od przechorowania. Dlatego zdecydowano się nie rekomendować szczepień, początkowo przez 6 miesięcy, a potem 3 miesiące od infekcji SARS-CoV-2. Zwrócono na to uwagę również w innych publikacjach [71, 72]. Na pewno warto badać wpływ szczepień u ozdrowieńców z *long* COVID-19. W tym przypadku stosowanie szczepienia może być rozpatrywane jako terapeutyczne, a nie profilaktyczne. Problematykę tę opisał już w publikacji *Ocena skuteczności szczepień przeciw COVID-19*. Istnieją podejrzenia, że *long* COVID-19 ma związek z istnieniem remnantów wirusowych lub przetrwałych mikroinfekcji. Jeśli jest to prawda, to szczepienie

może być rozważane w tych przypadkach jako potencjalnie terapeutyczne, ale należy oczywiście wziąć pod uwagę, czy nie będzie przypadków, w których wpływ szczepienia będzie odmienny od oczekiwanego.

Ogólnie można odnieść wrażenie, że przy ogólnym trendzie do personalizacji działań medycznych w przypadku szczepień nie podjęto na samym początku próby prowadzenia takich rozwiązań. Nie wiadomo jednak, na ile można oczekiwać personalizacji, jeśli szczepionka jest wprowadzana w rekordowym tempie i na masową skalę. Protokół takiego postępowania nie mógł wynikać z badań klinicznych, ponieważ ozdrowieńcy nie zostali w nie włączeni. W czasie badań klinicznych uważano, że odporność ozdrowieńców jest większa, niż ocenia się obecnie. Personalizacja pojawia się stopniowo wraz z coraz lepszym zrozumieniem mechanizmów molekularnych chorób. W przypadku COVID-19 trudno oczekiwać przemiany z podejścia bardzo ogólnego do personalizowanego w bardzo krótkim czasie. Przyczynia się do tego też masowość działań, które należy prowadzić. Niemniej pewne określone grupy osób w wielu krajach zdefiniowano jako te, w przypadku których nie rekomenduje się szczepienia, lub te, w których należy prowadzić szczepienia z bardzo dużą ostrożnością [73].

Ryzyko typu efekty odległe szczepień, w tym potencjalne zagrożenie chorobami nowotworowymi, opisano wcześniej w rozdziale dotyczącym mechanizmów NOP. Takiego ryzyka nie udało się dotychczas wykryć w trakcie badań elementów, z których składają szczepionki. Jak wspomniano, nie jest w tym zakresie poznana rola białka SPIKE wirusa SARS-CoV-2, ale z nim, jak już wskazano, zetkną się wszyscy.

Bardzo trudno spełnić warunek obserwacji efektów odległych w grupie placebo przed dopuszczeniem szczepionki do obrotu. Badanie to może być prowadzone tylko w czasie szczepień populacyjnych. Takie oczekiwanie mogłoby oczywiście doprowadzić do śmierci milionów niezaszczepionych. Ponadto należy jednak uwzględnić pewien skomplikowany szczegół etyki badań klinicznych szczepionek. W badaniach nad lekami grupa kontrolna otrzymuje terapię, która jest uznawana w danym momencie za najlepszą. W badaniach szczepionek tak nie jest. Istnieje grupa placebo, która bardzo często (nie zawsze) otrzymuje sól fizjologiczną zamiast szczepionki. Nigdy nie otrzymuje szczepionki przeciwko badanej chorobie. Może otrzymać szczepionkę przeciwko innej chorobie. W czasie badań AstraZeneca była to szczepionka przeciwko pneumokokom. W tej grupie nie wolno byłoby podać szczepionki przeciwko COVID-19 dopóki, dopóty obserwowanoby odległe efekty. Odma-wianoby więc osobom w grupie placebo możliwości szczepienia. Oznacza to skazywanie tych osób na nawet dwuletni brak dostępu do profilaktyki, kiedy zagraża im

groźny patogen. Dlatego niektóre NOP, takie jak 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, np. nowych szczepionek przeciw AIDS czy gruźlicy, ponieważ tam niezaszczepieni nie ryzykują tak bardzo [37, 74]. Częstość zgłaszanych NOP w grupie placebo pokazuje, jak bardzo duże obawy mogą towarzyszyć osobom zarejestrowanym do badań klinicznych. Należy im się szacunek, a odmowa ich szczepienia przez dłuższą niż kilka miesięcy nie ma uzasadnienia w warunkach epidemii. Jeśli ktoś oczekuje długoletniego badania wpływu białka SPIKE na populację, to nie jest w stanie uchronić osób z grupy placebo przed kontaktem z tym białkiem [75, 76].

W przypadku szczepień w czasie pandemii widać narastające napięcie między nurtem personalizacji w medycynie a zjawiskami ogólnego zagrożenia, których przykładem jest pandemia. Objawia się to w rozważaniach nad tym, czy konieczna jest trzecia dawka lub szczepienie ozdrowieńców, a tym bardziej obowiązkowe szczepienie w każdej grupie wiekowej.

PORÓWNANIE RYZYKA WYSTĄPIENIA NIEPOŻĄDANYCH ODCZYNÓW POSZCZEPIENNYCH ZE SKUTECZNOŚCIĄ SZCZEPIEŃ

Z analizy poprzednich rozdziałów wynika, że porównanie skuteczność vs NOP wypada jak do tej pory na korzyść szczepień, a zdecydowanie korzystnie, jeśli pod uwagę weźmie się dwie dawki i osoby niebędące ozdrowieńcami. Szczepienia wielu osób wynikają natomiast z prób osiągnięcia tzw. odporności stadnej. Śmierć z powodu COVID-19 to oczywiście nie jest jedyna tragedia wywołana przez tę chorobę, ale póki co najbardziej skłaniający do refleksji argument. Wszelkie dokładne kalkulacje oceniające, ile istnień ludzkich uratowały i uratowałyby szczepienia, gdyby zaszczepiono wszystkich bez przeciwwskazań, są bardzo trudne. Cytowany już raport przygotowany dla krajów Unii Europejskiej ocenia, że dzięki szczepieniom w czasie do połowy listopada 2021 roku uratowano pół miliona osób powyżej 60. roku życia. W drugiej połowie listopada i grudniu 2021 roku na pewno liczba ta się zwiększyła i zapewne jeszcze się zwiększy. Liczba osób, które zmarły i zgłoszono w Europie te zgony jako NOP (co jest aktualnie weryfikowane), to ponad 6 tysięcy. Nie wiadomo, ile z nich zostanie potwierdzonych jako faktycznie wynikających ze szczepienia [77–79].

W Kanadzie po przeglądzie medycznym ustalono początkowo, że mniej niż 5% zgonów zgłoszonych śmiertelnych NOP faktycznie nimi było (są to przypadki zespołu zakrzepicy z małopłytkowością, *thrombosis with throm-*

bocytopenia syndrome – TTS). Dane te się zmieniają wraz z toczącymi się śledztwami i zgłaszaniem kolejnych NOP.

Jeśli w Europie analizy 6 tysięcy przypadków zgłoszonych jako śmierć z powodu szczepienia zakończyły się w sposób analogiczny jak w Kanadzie, to będzie to oznaczało około 100 przypadków potencjalnych zgonów z powodu szczepień w Europie.

Trudno obliczyć, jaka byłaby liczba hospitalizacji, gdyby nie szczepienia, tym bardziej że w pewnym momencie zabrakłoby miejsc w szpitalach. Mogłoby dojść do zmniejszenia liczby hospitalizacji, a zwiększenia liczby przypadków śmiertelnych, dlatego że pacjenci umieraliby w domach. Jak wspomniano, gdyby jednak założyć bardzo wysoką gotowość do hospitalizacji, to byłoby to np. w części Europy nawet 3,3 miliona do 5 milionów więcej hospitalizacji [80–86].

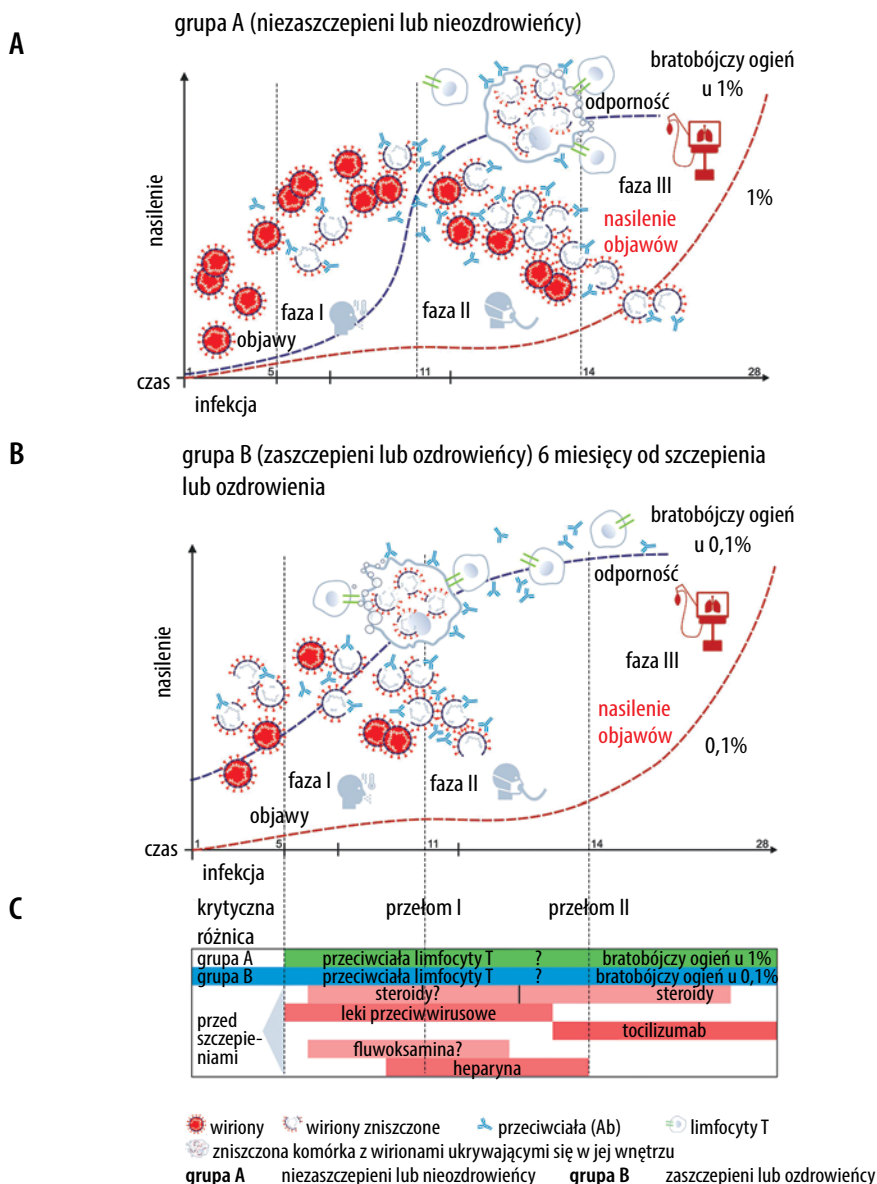
Generalnie zmiany w liczbie osób hospitalizowanych dają wgląd w problematykę, co wykazano na początku pandemii, np. w Niemczech. Dane z tego okresu są bardzo jednoznaczne. Około 1/5 (22%) pacjentów z COVID-19 leczonych w szpitalach zmarła [87]. Widać również na podstawie danych z Izraela, że im większe jest obciążenie szpitali, tym większa jest śmiertelność osób hospitalizowanych [88]. Niemniej określenie hospitalizacja jest niejednoznaczne i było krytykowane np. w trakcie pandemii w USA, gdzie zaobserwowano trend przyjmowania pacjentów w coraz lepszym stanie. W Niemczech zjawisko to przeanalizowano skrupulatnie. Owszem widać było pewne zmniejszenie odsetka osób trafiających na oddziały intensywnej terapii w czasie pierwszej i drugiej fali pandemii [89]. Był to spadek z około 30% do 20%. Związek między hospitalizacjami a zagrożeniem życia jest jednak bardzo wyraźny. Dane z Singapuru, który prowadził bardzo restrykcyjną „politykę antycovidową”, pokazują wyraźną korelację między hospitalizacjami a liczbą pacjentów na oddziałach intensywnej terapii lub wymagających użycia respiratora [90]. Trzeba ponadto pamiętać, że liczba tzw. łóżek ICU (łóżek do intensywnej opieki medycznej) jest mniejsza niż zwykłych. Jeszcze mniejsza jest liczba respiratorów, nie mówiąc już o ECMO. Oznacza to, że nawet niepełna zajętość łóżek zwykłych byłaby poprzedzona wysyceniem na oddziałach intensywnej terapii. Innymi słowy, odsetek pacjentów, którzy muszą korzystać z łóżek ICU wśród wszystkich hospitalizowanych z COVID-19 może nawet maleć, ale odsetek zajętych łóżek ICU może w tym samym czasie wzrosnąć. Prawdą jest również, że to osoby zaszczepione częściej należały do grupy z łagodniejszymi objawami. Jak wyjaśniono w następnym rozdziale, nie można krytykować przyjmowania takich osób na oddziały szpitalne, ponieważ nie wiadomo, u kogo COVID-19 przejdzie z fazy I w II czy nawet III. Pokazuje natomiast to, że samo określenie hospitalizacja jest nieprecyzyjne i zmienne, szczególnie

w znaczeniu stanu pacjentów, którzy są przyjmowani na oddziały. W zależności od możliwości przyjmuje się pacjentów w różnym stanie. Na pytanie, jak wyglądałaby ta kalkulacja (ochrona dzięki szczepieniom vs NOP), gdyby wszyscy zaszczepili się dwiema dawkami albo wszyscy byli ozdrowieńcami i zostali nakłonieni do przyjęcia trzeciej dawki, nie uzyskamy odpowiedzi w najbliższych tygodniach. Nie wiadomo też, jak wyglądałaby taka ocena w przypadku wariantu omikron SARS-CoV-2. Wpływ szczepień jest oczywiście bardziej skomplikowany niż samo zmniejszenie liczby zmarłych czy hospitalizacji, ponieważ istnienie szczepionek ułatwia chociażby ograniczenie albo skrócenie działań, takich jak *lock down*. Przykładowo zdyscyplinowane działania ochrony zdrowia, która masowo i błyskawicznie poddała się szczepieniom, umożliwiły uniknięcie absencji w pracy z powodu COVID-19.

LECZYĆ CZY SZCZEPIĆ?

Rozdział w żadnym wypadku nie ma charakteru rekomendacji, jest jedynie próbą odniesienia się do bardzo często stosowanego zarzutu, że terapie nie są rozważane dość poważnie jako alternatywa dla szczepień. Odpowiedź na pytanie postawione w tytule rozdziału, z technicznego punktu widzenia, jest trywialna. Szczepić i ewentualnie leczyć na podstawie wiarygodnej diagnostyki, a nie konfrontować szczepień z terapią (nie chodzi oczywiście tylko o farmakoterapię). Terapia daje duże efekty w walce z COVID-19. Ze szpitala udaje się wypisać 85% do 90% pacjentów. Zapewne wielu z nich umarłoby pozostawionych w domach. Odsetek ten jest bardzo trudny do oszacowania. Jeśli jednak ratuje się nawet 10%, to wtedy uratowano przed śmiercią w domach miliony ludzi. Nie jest to jednak leczenie, które pozwala się nie szczepić. Terapia jest trudna, ponieważ leki skuteczne w I fazie choroby są nieskuteczne w II, a tym bardziej w III fazie. Podobnie leki skuteczne w fazie III mogą być zbędne albo nawet szkodliwe w fazie I. Problem ten przedstawiono w uproszczeniu na rycinie 1.

Szczepienie lub przejście infekcji COVID-19 umożliwia w organizmie produkcję (jeśli osoba nie ma poważnego niedoboru odporności) kilkudziesięciu „naturalnych leków”, które krótko po szczepieniu lub infekcji są w dość wysokim „stężeniu” i działają (przeciwciała, limfocyty B, limfocyty T). Ewentualnie po dłuższym czasie od szczepienia lub infekcji „leki” te zaczynają być produkowane nie od pierwszego dnia objawów, ale od pierwszego dnia infekcji. Od kiedy istnieją terapie immunologiczne, takie jak CAR-T oraz przeciwciała otrzymywane biotechnologicznie, dobrze oddają one wartość szczepień, przy czym po szczepieniu lub przechorowaniu leki produkuje lub może szybko uruchomić produkcję organizm.



RYCINA 1. Przyczyny większej skuteczności szczepień niż terapii. Rycina nie stanowi rekomendacji. COVID-19 jest chorobą podstępą. Jeśli nie dojdzie do zneutralizowania jej pierwotnej przyczyny, układ odpornościowy rozpoczyna działania przypominające bratobójczy ogień (*friendly fire*). Na rycinie starano się zobrazować problemy terapii przeciw COVID-19 w porównaniu ze skutecznością szczepień (A – niezaszczepieni lub niebędący ozdrowieńcami; B – zaszczeni lub ozdrowieńcy; różnica w reakcji układu odpornościowego i wpływ na odsetek hospitalizacji i CFR). Część C obrazuje bardzo schematycznie wyzwanie terapeutyczne. Po szczepieniu u większości osób istnieją przeciwciała (produkowane przez limfocyty B) oraz limfocyty T, które są obecnie uważane za immunoterapię (analogicznie do CAR-T czy przeciwciał monoklonalnych). Szybkie działanie tych komórek neutralizuje pierwotną przyczynę choroby (grupa B – zaszczeni lub ozdrowieńcy). U niezaszczepionych lub niebędących ozdrowieńcami (grupa A) następuje poważne opóźnienie w powstawaniu tych komórek. W tej grupie zmniejsza się liczba dni, po których może się pojawić „bratobójczy ogień”. Terapie farmakologiczne mogą być co do zasady stosowane od stwierdzenia pierwszych objawów. Terapie przeciwwirusowe mają efekty uboczne i nie powinny być stosowane w wszystkich. Tylko u części chorych choroba przechodzi w II/III fazę, kiedy korzyści z zastosowania takich terapii przewyższają ewentualne efekty uboczne. Niektóre leki, takie jak steroidy, mogą być skuteczne w II i III fazie choroby (od kiedy wymagana jest tlenoterapia), ale istnieje obawa, że zahamują odpowiedź układu odpornościowego, która może zatrzymać chorobę w I fazie. Heparyna jest podawana w COVID-19 premedykacyjnie, a częściej niż szczepienia powoduje trombocytopenię (TTC). Fluwoksamina jest dopuszczona pomocniczo tylko w Ontario (Kanada), a jej potencjalny mechanizm terapeutyczny nie został poznany. Potencjalny pozytywny wpływ tego leku stwierdzono do 7. dnia od wystąpienia objawów. Tocilizumab jest właściwie zalecany tylko, jeśli zwiększa się stężenie IL-6. Dodatkowo personalizację leczenia komplikuje to, czy pacjent jest zaszczeni lub nie. Szczepienia są stosunkowo tanie i można je zastosować przy zachowaniu sprawnie działającego systemu ochrony zdrowia. Szczepienia mogą poprawić skuteczność terapii, ale też zmienić kinetykę choroby i czas, kiedy leczenie jest odpowiednie (dokładnie objaśniono w tekście). Przedstawiona kinetyka dotyczy wariantów innych niż omikron SARS-CoV-2. Nie ma markerów, które w pierwszych dniach choroby pozwolą stwierdzić, u kogo choroba wejdzie w II czy III fazę. Odsetek osób hospitalizowanych jest zmienny w zależności od nasilenia pandemii i ma za zadanie oddać skalę problemu przy optymalnych zdolnościach systemu ochrony zdrowia.

Terapie tworzone chemicznie czy biotechnologicznie można teoretycznie zastosować od pierwszego dnia objawów w COVID-19, chociaż to technicznie nierealne. Terapie celowane w wirusa zaczynają być stosowane zazwyczaj od około 10. dnia od infekcji, a 5. dnia od wystąpienia objawów, ponieważ średnio po tylu dniach osoba trafia do szpitala, gdzie leki te zaczynają być podawane. Leki celowane (farmakoterapie) są bardziej niebezpieczne niż szczepienia, a niektóre są stosowane dożylnie [91]. Nie ma leków OTC (bez recepty) przeciw temu wirusowi. Również immunoterapia biotechnologiczna lub nawet naturalna zastosowana za późno nie jest skuteczna i może spowodować niekorzystne zmiany. Sytuację poprawia nieco to, że jeśli choroba przechodzi w ostry COVID-19, to wiremia trochę się przedłuża [92].

Do szpitali w Europie i USA trafiły miliony osób. Około 85% zostało wypisanych. W USA do 9 stycznia 2022 roku odnotowano około 8,5 miliona hospitalizacji, w tym część już z wariantem omikron SARS-CoV-2, który cechuje się najpewniej mniejszą śmiertelnością. Szacuje się jednak, że szczepienia w USA uchroniły do końca listopada 2021 roku około 1,1 miliona osób przed śmiercią, a około 10 milionów przed hospitalizacją. W przypadku cytowanych wcześniej danych dla regionu Europy podlegały one recenzji. Dane z USA są do tej pory bardzo przybliżone i nie zostały jeszcze zrecenzowane. Jeśli nawet są przeszacowane dwukrotnie, to oddają skalę zjawiska [93, 94].

Jednocześnie należy zauważyć, że z tych 8,5 miliona hospitalizacji z powodu COVID-19 w USA, około 85% nie zakończyło się śmiercią. Część z tych osób uratowano przed zgonem dzięki temu, że trafili do szpitali, część nie umarłaby również bez hospitalizacji, a części pomogła zarówno hospitalizacja, jak i szczepienie. Wydaje się, że odsetek osób, które umierają w szpitalach obecnie, stopniowo się zmniejsza z 25% do 10%. Trudno przewidzieć, jakie zmiany w tym względzie spowoduje wariant omikron SARS-CoV-2. Niezwykle trudno odpowiedzieć na pytanie, jakiego odsetka chorych bez hospitalizacji nie udałoby się uratować albo o ile procent dzięki hospitalizacji zmalałby odsetek osób z trwałym uszczerbkiem na zdrowiu. Możliwe jednak, że nawet 25% tych osób zmarłaby bez leczenia. To pokazuje, że do tej pory personel medyczny w szpitalach uratował więcej osób niż szczepienia w USA, biorąc pod uwagę milion uratowanych dzięki szczepieniom.

W dyskusjach odnośnie do szczepień bardzo często podnosi się zaniechania w opracowywaniu terapii oraz przesadne skupienie na szczepieniach, co jest oczywiście nieporozumieniem. Olbrzymi wysiłek włożono zarówno w szczepienia, jak i terapie, ale zrozumienie mechanizmu choroby pozwala dopiero zrozumieć, dlaczego jest mniejsza szansa na szybsze opracowanie bezpiecznej i skutecznej terapii niż szczepionek. Obserwacje z dnia

dzisiejszego potwierdzają takie przewidywania. Problem terapii przeciwko COVID-19 wiąże się z bardzo podstępny przebiegiem choroby. W największym uproszczeniu – wynika to z faktu, że wiele osób lekceważy chorobę dopóki, dopóty jej objawy są łagodne (a wtedy mogą sprawdzić się skuteczniejsze terapie), a nawet jeśli ktoś nie lekceważy objawów i jest błyskawicznie zdiagnozowany, to wciąż nie wiadomo u kogo choroba z przypominającej przeziębienie (faza I) przejdzie w bardzo groźną dla życia fazę II/III. Osób niezaszczepionych, u których choroba objawowa przejdzie w II fazę, było około 10%, w III fazę około 1%. Terapia celowana w białko wirusa SARS-CoV-2 będzie długo dopracowywana, aby uniknąć efektów ubocznych, i na pewno droga. Nie może dlatego być zaordynowana wszystkim, w tym także osobom, u których choroba skończy się jak przeziębienie. W przypadku terapii celowanych jednocząsteczkowych zawsze występuje ryzyko dość szybkiego pojawienia się wariantów (szczepów) odpornych.

Warto zastanowić się, na czym polega podstępność choroby przekładająca się na trudności związane z opracowaniem terapii. Objawy pojawiają się po 5 dniach od infekcji (mediana dla wariantu alfa SARS-CoV-2) [95]. Przez pierwszych kilka dni od wystąpienia objawów trudno odróżnić COVID-19 od grypy lub od przeziębienia, chyba że dochodzi do charakterystycznej utraty węchu i/lub smaku. To właśnie w tym czasie namnażają się wiriony SARS-CoV-2. Po około 10–12 dniach od infekcji wiriony te są zneutralizowane przez układ odpornościowy [96]. Jest to przybliżona liczba dni, a zmienność w tym zakresie na pewno występuje. Najwięcej badań wykonano dla wariantu alfa SARS-CoV-2. Zapewne istnieją osoby, u których wiremia utrzymuje się dłużej, i taka terapia pomoże, ale jest ich stosunkowo niewiele. Po tym czasie większość osób odczuwa zdecydowaną poprawę, a mniejszość niestety nie i po kilku dniach stopniowego umiarkowanego pogorszenia (II faza choroby) odczuwa drastyczne pogorszenie (III faza choroby). Nie udaje się do tej pory przewidzieć dokładnie, u kogo choroba przejdzie z I w II/III fazę (ryc. 1) [97, 98]. Nie udało się szybko znaleźć dobrych markerów genetycznych, biochemicznych, immunologicznych i molekularnych, które pozwalałyby stwierdzić, kto jest podatny, aby przejść z I w II czy co gorsze w III fazę choroby [99, 100]. Oczywiście istnieją bardzo ogólne podstawy do stwierdzenia, u kogo powinno się obawiać przejścia choroby z I fazy w II, a więc stosować szybko terapie przeciwwirusowe. Są to osoby starsze lub otyłe, z chorobami współtowarzyszącymi. Są to osoby niezaszczepione i niebędące ozdrowieńcami, jak również osoby z dysregulacją układu odpornościowego. Dysregulację określono na rycinie 1 w przerośni jako *friendly fire* – bratobójczy ogień [101]. Jest to jednak za mało, aby decydować, kto zaraz po wy-

stąpieniu objawów powinien przyjąć obciążającą terapię. Aby wyobrazić sobie, że terapia się sprawdzi i nie wyrządzi szkód osobom, u których nie jest niezbędna, konieczne byłoby znalezienie markerów monitorowania jej na początku I fazy – takich, które wskazywałyby, u kogo choroba zmierza w kierunku II fazy, a u kogo nie. Idealne byłoby monitorowanie takiego markera wraz z wykonywaniem testu diagnostycznego wykrywającego infekcję SARS-CoV-2 [102]. Takie markery dopiero zaczynają się pojawiać [103–106]. Łatwiej ustalić, kto przejdzie z fazy II w III, ale ma to względnie niewielkie znaczenie. Pozwala na to wykrycie chociażby zwiększającego się stężenia IL-6, D-dmierów czy aktywności dehydrogenazy mleczanowej [107].

Gdyby odkryto marker czy markery przejścia z I do II/III fazy, to istotne jest, że do tej pory opracowano i wynaleziono całkiem sporo leków skutecznych w warunkach, gdy zacznie się je stosować do 7., 8. dnia od wystąpienia infekcji [108]. Część terapii, w których pokładano nadzieję, zawiodła, gdyż liczone na ich skuteczność później niż do 10. dnia od infekcji [109, 110]. W tej chwili przybywa leków celowanych w konkretne białka wirusa o wyjaśnionym mechanizmie działania. W ich powstaniu mieli również udział Polacy. Jest to np. PF-07321332 (występuje w leku Paxlovid razem z rytonawirem) [111] czy molnupirawir. Leki te działają co do zasady przeciwwirusowo, ale nie przypominają antybiotyków szerokowidmowych stosowanych w chorobach bakteryjnych. Leki te mogą wywołać szereg efektów ubocznych i są przepisywane na receptę. Są też o wiele droższe niż szczepionki. Mechanizm działania molnupirawiru polega na wywołaniu mutacji w DNA wirusa [112]. Budzi to oczywiście olbrzymie wątpliwości co do odległych efektów jego działania. W porównaniu z nimi obawy o działanie pronowotworowe szczepionek można uznać za nieistniejące. Molnupirawir okazał się jednak mało skuteczny. Tylko o 30% zmniejszył ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu COVID-19 [113]. Wydaje się, że rytonawir (w leku Paxlovid) ma większą skuteczność. Lista leków, z którymi rytonawir może wejść w niebezpieczną interakcję, oraz lista pacjentów, dla których może on być niebezpieczny, są bardzo długie [114]. Jeśli ktoś pomyli COVID-19 z grypą, to taka terapia może być szkodliwa i mało skuteczna. Nie ma również większego sensu stosować jej u pacjenta, u którego COVID-19 nie przejdzie w II/III fazę. Optymalnie byłoby ją stosować po odpowiedniej diagnostyce i prawdopodobnie, że u danego pacjenta choroba przejdzie w II/III fazę. Podobnie negatywnie na przebieg choroby mogą wpłynąć te terapie zastosowane za późno. Również przeciwciała ozdrowieńców lub otrzymane metodami biotechnologicznymi mogą u niektórych pacjentów wywołać efekty niepożądane, gdy zostaną zastosowane za późno. Terapie, takie jak immunoterapie czy remdesiwir,

są podawane dożylnie. Nie ma więc mowy o takiej terapii typu OTC. Wielokrotnie zwracano uwagę, że po 10–15 dniach od infekcji wiriony są już zneutralizowane przez układ odpornościowy chorego. Terapie te mogą spowodować albo brak efektu, albo nawet pogorszenie wynikające z mechanizmu, takiego jak ADE zależne od odkładania się kompleksów antygen–przeciwciała. Niestety, jak już wspomniano, większość osób lekceważy objawy występujące w pierwszych dniach infekcji, nie wykonuje testów, a skuteczne leki, które można by stosować, nie należą do OTC (bez recepty). Jeśli 5. dnia od infekcji pojawiły się objawy i osoba czekała kolejne 2 dni, to otrzyma wynik PCR 8. dnia. W zasadzie okienko terapeutyczne na zastosowanie leków przeciwwirusowych się zamyka. Pozostają w zasadzie 2 dni na skuteczne działanie terapii przeciwwirusowych. Jak wskazano wcześniej, nie wiadomo, u kogo taka celowana terapia przeciwwirusowa jest konieczna w pierwszych dniach od infekcji, bo większość osób zdrowieje leczona podobnie jak w trakcie przeziębienia, a terapie te nie są pozbawione skutków ubocznych. Bardzo duża grupa pacjentów zgłasza się po 10. dniu od infekcji. Jeśli pacjentów jest bardzo wielu, to trudno ich wszystkich zaopatrzyć terapeutycznie. Terapia w II/III fazie to nie tylko farmakoterapia. Nie ma możliwości, żeby wszystkich tak testować jak najwyższej rangi polityków, czyli systematycznie. Testy kasetkowe cechują się niższą czułością [115], a osoby podejrzewające się o COVID-19 niechętnie wykonują badania PCR czy ELISA, ponieważ trzeba udać się do laboratorium diagnostycznego i ryzykować konsekwencje w postaci kwarantanny. Wyniki testów PCR uwidaczniające u nielicznych pacjentów obecność przez długi czas remnantów wirionów pokazują, że nie wiadomo, u kogo zacząć leczenie przeciwwirusowe. Skuteczność idealnych nawet terapii przeciwwirusowych gwałtownie maleje po około 9 dniach od wystąpienia infekcji (typowo 3.–4. dzień objawów), a to wtedy może pojawić się faza choroby, która może doprowadzić w ciągu następnych 2–3 tygodni do śmierci. COVID-19 to nie AIDS. W AIDS pacjent może czekać często miesiącami na skuteczną diagnozę, a terapia również może okazać się skuteczna po wielu miesiącach od infekcji i są to terapie bardzo skuteczne i mało toksyczne, bo świetnie celowane i personalizowane. Nie ma również wątpliwości co do tego, że 99% pacjentów zainfekowanych HIV wejdzie w groźną fazę AIDS, więc skutki uboczne doskonale opracowanych przez lata leków są akceptowalne [116]. Badania nad AIDS dowodzą, że stosowanie pojedynczego drobnocząsteczkowego leku przeciwwirusowego bardzo szybko doprowadziłoby do powstania wariantów odpornych. Takie warianty HIV pojawiają się nawet pomimo stosowania kombinacji leków [117, 118]. Masowe stosowanie takich leków zwiększa oczywiście to ryzyko ekstremalnie. Prawdopodobnie dlatego Paxlovid zawie-

ra dwie substancje: nową substancję chemiczną, obecnie oznaczoną jako PF-07321332 oraz rytonawir.

Niektóre leki, np. fluwoksamina, były rozpatrywane jako dające nie do końca wyjaśnione, ale potencjalnie pozytywne efekty, również w początkowej fazie choroby. Działanie to może wykraczać poza okres wirerii. Znane mechanizmy działania fluwoksaminy nie specyfikują, czy będzie to także II faza, ale nie pozwalają tego wykluczyć. Jest to jednak mało prawdopodobne, ponieważ do badania klinicznego włączono pacjentów od 0 do 7. dnia od wystąpienia objawów. Wirermia kończy się około 7. dnia od wystąpienia objawów, a większość pacjentów włączono wcześniej [119, 120]. Możliwe, że fluwoksamina wywołałaby mniejsze działanie jatrogenne podawana krótko w I fazie choroby lub na przełomie I/II fazy choroby. Są jednak co do tego wątpliwości [119]. Terapia ta wymaga uwagi i ostrożnego rozważenia zdaniem regulatorów [121]. Nie da się bowiem nie zauważyć, że jest to lek psychotropowy, o którym wiadomo, że powoduje wiele efektów ubocznych. Panel NIH nie rekomenduje jej zastosowania w terapii COVID-19 [122]. Wątpliwości wiążą się głównie z opinią FDA, ale również samego NIH. Zwrócono uwagę, że bardzo wielu pacjentów przerwało leczenie fluwoksaminą w trakcie badania klinicznego. Najpewniej było to 84 z 741 pacjentów z powodu nietolerancji leczenia. Akurat w tej grupie było bardzo dużo osób, które potem zmarły z powodu COVID-19. Śmiertelność w grupie ITT (*intention to treat*, wszyscy, którzy mieli być leczeni) wynosiła od 2% (17/741; fluwoksamina) do 3% (25/756) w grupie placebo, co oznacza brak statystycznej znamienności. Dopiero usunięcie z analizy wyników 84 pacjentów, którzy nie dotrwali do końca terapii, a wśród których było 16 przypadków śmiertelnych, dało efekt istotny statystycznie. Wiele parametrów ocenianych w badaniu nie poprawiło się. Grupa badana była nieliczna [123]. W tej sytuacji do możliwości zastosowania fluwoksaminy z rezerwą odnosi się również Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej [124]. Pokazuje to, że chociaż nie można odrzucić fluwoksaminy całkowicie i może ukażać się jeszcze jakieś wyniki badań w tym zakresie, to powinno się podchodzić do tej terapii z bardzo dużą ostrożnością i nie jest ona w Polsce rekomendowana. Prowincja Ontario w Kanadzie uznała w grudniu 2021 roku, że można rozważyć podanie tego leku w COVID-19. Podobnie zachował się Uniwersytet Johns Hopkins [125]. Fluwoksamina jest bardzo tania. Z pewnością jednak nie ma dowodów, że będzie działała po 7. dniu od wystąpienia objawów, ale nie ma również, że nie będzie.

W przypadku COVID-19 nawet po kilkunastu dniach od infekcji, jeśli choroba trwa (II/III faza) nadal, możliwa jest skuteczna terapia, ale szanse jej powodzenia gwałtownie maleją. Na tym etapie jest już za późno, aby

eliminować najbardziej pierwotną przyczynę choroby (przyczynę jej I fazy) – terapie przeciwwirusowe nie będą zatem skuteczne. Lekiem wtedy może być chociażby tocilizumab, który powstrzymuje sztorm cytokinowy [126]. Terapią o nie do końca ustalonym znaczeniu jest terapia immunosupresyjna, która należy do tańszych [127, 128]. Jest to przykład, który oddaje złożoność sytuacji. Ten sam lek może wywołać efekt korzystny lub niekorzystny, w zależności od fazy choroby. W pierwszej fazie wydaje się, że steroidy mogą hamować skutecznie rozwijającą się odpowiedź ze strony układu odpornościowego, więc mogą być szkodliwe. W II/III fazie mogą hamować – stosując słownictwo wojskowe – tzw. bratobójczy ogień (*friendly fire*), a więc odgrywać rolę korzystną. Kiedy pojawiają się powikłania bakteryjne, skuteczne mogą się okazać antybiotyki, jak chociażby wspomniane fluorochinolony, których zastosowanie wiąże się jednak z jatrogennością [129, 130]. Niestety antybiotykoterapia pacjentów respirowanych jest mało skuteczna [100]. Bardzo często działania jatrogenne leków rozważanych jako możliwych do zastosowania w terapii COVID-19 są poważne [91]. Wydaje się, że poważniejsze niż większość NOP po szczepieniach. Remdesiwir ma poważne skutki uboczne. Masowe jego stosowanie z pewnością spowodowałoby większy efekt jatrogenny niż szczepionki [131]. Podobnie jest w przypadku lopinawiru [132]. Skuteczność chlorochiny została podważona, a powoduje ona arytmie [133].

Amantadyna również należy do leków mających działania uboczne [134]. Chociaż istnieją pewne przesłanki, że może być ona skuteczna, to do tej pory nie udało się tego ani potwierdzić, ani wykluczyć [135]. Leki dobrze zbadane, które są skuteczne w I fazie choroby, nie dały wystarczających efektów. Jest mało prawdopodobne, aby tak się stało w przypadku amantadyny, która działa na tym (pierwszym) etapie choroby. Bardzo znamienne jest to, że autorzy artykułu sugerującego skuteczność amantadyny usunęli po publikacji niektóre zdania z tekstu, które uznano za wprowadzające w błąd opinię publiczną. Był to przykład na to, jaka jest różnica w komunikowaniu się naukowców między sobą *versus* naukowców z opinią publiczną. W tym miejscu należy ponownie podkreślić, że nie ma podstaw, aby uważać, że lek ten byłby skuteczny w II fazie choroby. Jeśli nawet byłby skuteczny w I fazie COVID-19, to posiadałby te same mankamenty co wszystkie terapie przeciwwirusowe. Terapie powinno się wprowadzić najpóźniej w czwartym dniu od wystąpienia objawów, spodziewając się już zdecydowanie gorszych efektów niż w pierwszym dniu objawów. Nowe leki przeciwwirusowe będą na pewno również szkodliwe dla niektórych pacjentów. Oczekiwanie, że znajdują się one w grupie OTC, jest nieuzasadnione. Także terapia witaminą D okazała się nieskuteczna [136]. Oczywiście pewien wpływ profilaktyczny mogą odegrać takie zmienne, jak

odpowiednia dieta uzupełniona np. o witaminę D. Jest to jednak zmienna znikoma [137].

Niestety nie u wszystkich szczepienia będą równie skuteczne [138] i nie wszyscy mogą się szczepić z powodu autentycznych przeciwwskazań (choć dzięki szerokiego repertuarowi szczepionek grupa ta maleje) i dlatego prace nad skutecznymi terapiami są konieczne [73, 139]. Nie można oczekiwać, że pojawi się szybko bardzo skuteczna terapia dla II fazy, a także III fazy choroby. Mało prawdopodobne jest, że pojawi się skuteczna terapia OTC (bez recepty) stosowalna do 10. dnia od infekcji SARS-CoV-2 dla tych przypadków, w których dojdzie do wystąpienia II fazy. „Terapia na receptę” może zależeć od wyników testów genetycznych oraz antygenowych, a czekanie na wynik znów skróci czas jej skutecznego stosowania. W przypadku choroby, która bardzo podstępnie przechodzi z fazy przypominającej przeziębienie w niebezpieczne zapalenie płuc, w czasie którego brakuje leków skutecznych, konfrontowanie terapii z profilaktyką jest nieporozumieniem. Oczywiście, że terapie są potrzebne. Wynika to chociażby z faktu, że szczepienie charakteryzuje się najmniejszą skutecznością w grupach, które są najbardziej narażone na ciężki przebieg COVID-19. Zapewne celowana terapia dla osób zaszczepionych z grup ryzyka to wyjście bardzo profesjonalne, jeśli pojawią się markery pozwalające na początku I fazy choroby stwierdzić, kto przejdzie w fazę II czy III. Szczepienia zmniejszają liczbę pacjentów wymagających terapii, np. do takich jak zaszczepione osoby starsze, które nie wytworzyły odporności. Należy unikać konieczności stosowania terapii, a jeśli ktoś chce ją podjąć, to powinien być świadomy, że trzeba wykonać testy diagnostyczne, kiedy tylko pojawią się objawy. 48-godzinne opóźnienie w podjęciu takiej decyzji może skazać go na stosowanie już nieskutecznych albo nawet szkodliwych po tym czasie leków przeciwwirusowych. Jeśli terapia, nawet najbardziej optymalnym lekiem przeciwwirusowym (nie jest nim na pewno molnupirawir), nie zostanie oparta na wczesnej diagnostyce i markerach monitorujących, czy choroba przechodzi w II fazę, to osoby, które zareagują na szczepienia i nie należą do tych, u których choroba może przejść w II/III fazę, będą narażone na olbrzymie ryzyko i stosowanie obciążających, mało skutecznych terapii. Wątpliwe jest, aby substancje, nawet lepsze niż molnupirawir czy rytonawir, były stosowane na masową skalę. Dopóki nie będzie wiarygodnych markerów pokazujących, u kogo choroba przejdzie z II/III fazę, dopóty leki będą stosowane z dużą rozważą.

Jeśli chodzi o badania nad lekami dla II i III fazy, to takie trwają i przynoszą oczywiście pewne sukcesy. Zapewne brak większych ma związek z brakiem zrozumienia, dlaczego choroba przechodzi czasem w II/III fazę. Oznacza to, że jeśli powstałby marker wykrywający to

zagrożenie, to być może również powstałaby terapia dla II i III fazy. Nie można jednak się łudzić, że samo wejście w tę fazę choroby, nie pozostawi długotrwałego uszczerbku na zdrowiu, a czasem nawet nieodwracalnego. Pewne sukcesy należy jednak odnotować. Przykładem jest zastosowanie tocilizumabu. Jego podanie ma większy sens, gdy zwiększa się stężenie IL-6. Jest to jednak sytuacja typowa dla II fazy albo nawet III fazy choroby. W przypadku skuteczności leczenia u pacjentów trafiających na oddział intensywnej terapii wiele wskazuje, że nie poprawiła się ona pomiędzy początkiem 2020 a początkiem 2021 roku, pomimo olbrzymich wysiłków [140]. Jeszcze raz pokazuje to, że skuteczna terapia pacjentów, którzy mają trafić na ICU (III faza choroby), powinna się zacząć od początku trwania choroby, a wciąż nie wiadomo, kto to będzie.

W Polsce nie traktuje się kosztów leczenia tak samo jak np. w USA. Niektóre osoby mogą tam wybrać: albo się szczepić (za darmo), albo zapłacić wielotysięczny (w dolarach) rachunek za leczenie. Koszt szczepionki to około 100 złotych. Terapia molnupirawirem kosztuje około 3 tysiące złotych. Oczywiście koszt hospitalizacji jest o wiele wyższy niż koszt leku. Przy niektórych typach terapii, takich jak ECMO, koszt jest astronomiczny. Jedynym rozważanym tanim lekiem jest fluwoksamina [141]. Ocenia się, że niektóre rachunki tzw. *private patients* podłączonych do ECMO mogą sięgać nawet setek tysięcy dolarów. Polisy ubezpieczeniowe nie muszą pokrywać najdroższych działań, tym bardziej jeśli ktoś odmówił szczepienia. Takie rozwiązanie przyjął w pewnym momencie Singapur [90]. Koszty hospitalizacji póki co są bardzo wysokie i w pewnym momencie niektóre firmy ubezpieczeniowe przestały udzielać zwolnień (*waivers*) [142, 143].

Kwestia szczepić czy leczyć ma również związek z tym, ile osób może w danym okresie trafić do szpitali, gdyby terapia nie była OTC (bez recepty). Punkty szczepień mogą przetrwać lawinę chętnych, ale oddziały szpitalne już nie. Nawet terapia OTC może mieć limity. Wypada jedynie powtórzyć, że jeśli prawdą jest, że szczepienia uratowały od 3,5 do 5 milionów Europejczyków przed hospitalizacją, a 500 tysięcy przed śmiercią do listopada 2021 roku, to szczepienia były nieuniknione w przypadku minionego okresu. W tej chwili odpowiedź na pytanie, czy nadal muszą być masowo stosowane, może być bardziej zniuansowana i personalizowana.

Jeśli to podejście ma zostać lepiej eksplorowane, to jak zauważono w cytowanym poniżej artykule z czasopisma *Lancet* musi oprzeć się właśnie na wczesnej diagnostyce, czyli podejściu typu *testuj i lecz (test and treat)*, a nie *lecz bez testu* [144]. Trzeba jeszcze raz podkreślić, że terapia przeciwwirusowa może być szkodliwa (zdecydowanie bardziej szkodliwa niż szczepienie). Zasadna jest więc tylko u tych, u których choroba przejdzie z I fazy w II/III. Według obecnego stanu wiedzy nie wiemy, kto to będzie.

PODZIĘKOWANIA

Podziękowania dla byRieske za pomoc w przygotowaniu ryciny.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor jest członkiem międzynarodowego zespołu opracowującego terapię przeciw COVID-19. Terapia nie została opisana w artykule.

PIŚMIENNICTWO

- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2020; 397: 99-11.
- Chen M, Yuan Y, Zhou Y, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Poverty* 2021; 10: 94.
- CDC. Vaccines Do Not Cause Autism Concerns. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. <https://www.cdc.gov/vaccine-safety/concerns/autism.html>
- Sessa F, Salerno M, Esposito M, et al. Autopsy findings and causality relationship between death and COVID-19 vaccination: a systematic review. *J Clin Med* 2021; 10: 5876.
- Choi YY, Kim MK, Kwon HC, Kim GH. Safety monitoring after the BNT162b2 COVID-19 vaccine among adults aged 75 years or older. *J Korean Med Sci* 2021; 36: e318.
- McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 infection. *J Autoimmun* 2021; 121: 102662.
- Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, et al. COVID-19 vaccine-related thrombosis: a systematic review and exploratory analysis. *Front Immunol* 2021; 12: 729251.
- ten Cate H. Surviving Covid-19 with heparin? *N Engl J Med* 2021; 385: 845-6.
- Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021; 375: e068665.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Rev Drug Discov* 2018; 17: 261-79.
- Kauffman KJ, Mir FF, Jhunjhunwala S, et al. Efficacy and immunogenicity of unmodified and pseudouridine-modified mRNA delivered systemically with lipid nanoparticles in vivo. *Biomaterials* 2016; 109: 78-87.
- Jiang H, Mei YF. SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V(D)J recombination in vitro. *Viruses* 2021; 13: 2056.
- Gallina I, Duxin JP. A safe fix for alcohol-derived DNA damage. *Nature* 2020; 579: 499-500.
- National Cancer Institute. Alcohol and Cancer Risk. National Cancer Institute. 2015. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet>
- Mok WWK, Brynildsen MP. Timing of DNA damage responses impacts persistence to fluoroquinolones. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E6301-9.
- Bendala Estrada AD, Calderón Parra J, Fernández Carracedo E, et al. Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 1144.
- Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) to Prevent SARS-CoV-2 Infection - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>.
- Heinz FX, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *npj Vaccines* 2021; 6: 104.
- Martínez-Flores D, Zepeda-Cervantes J, Cruz-Reséndiz A, et al. SARS-CoV-2 vaccines based on the spike glycoprotein and implications of new viral variants. *Front Immunol* 2021; 12: 701501.
- Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020; 586: 589-93.
- Maemura T, Kuroda M, Armbrust T, et al. 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* 2021; 12: e0198721.
- García-Nicolás O, V'kovski P, Zettl F, et al. No evidence for human monocyte-derived macrophage infection and antibody-mediated enhancement of SARS-CoV-2 infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 644574.
- Sánchez-Zuno GA, Matuz-Flores MG, González-Estevéz G, et al. A review: antibody-dependent enhancement in COVID-19: the not so friendly side of antibodies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021; 35: 205873842110501.
- Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science* 2021; 371: eabe6959.
- Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 399: 36-49.
- Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al. Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 2022; 386: 531-43.
- Clark NM, Janaka SK, Hartman W, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG and IgA antibodies in COVID-19 convalescent plasma do not facilitate antibody-dependent enhance of viral infection. *bioRxiv* 2021: 2021.09.14.460394. doi:10.1101/2021.09.14.460394.
- Wang YT, Allen RD, Kim K, et al. SARS-CoV-2 monoclonal antibodies with therapeutic potential: broad neutralizing activity and no evidence of antibody-dependent enhancement. *Antiviral Res* 2021; 195: 105185.
- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med* 2021; 384: 610-8.
- Xu L, Ma Z, Li Y, et al. Antibody dependent enhancement: unavoidable problems in vaccine development. *Adv Immunol* 2021; 151: 99-133.
- Bertoletti A, Tan AT. Challenges of CAR- and TCR-T cell-based therapy for chronic infections. *J Exp Med* 2020; 217: e20191663.
- Tatsis N, Ertl HCJ. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther* 2004; 10: 616-29.
- Afkhami S, Yao Y, Xing Z. Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016; 3: 16030.

34. Zhang C, Zhou D. Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer. *Human Vaccines Immunother* 2016; 12: 2064-74.
35. 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 Res* 2021; 302: 198466.
36. Kajon A, Lynch J. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37: 586-602.
37. Horejs C. From lipids to lipid nanoparticles to mRNA vaccines. *Nature Rev Materials* 2021; 1-2. doi:10.1038/s41578-021-00379-9
38. A Comprehensive List of All COVID-19 Vaccine Ingredients. UC Health. <https://www.uchealth.com/en/media-room/covid-19/a-comprehensive-list-of-all-covid-19-vaccine-ingredients>
39. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, et al. Optimization of lipid nanoparticles for intramuscular administration of mRNA vaccines. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 15: 1-11.
40. Tibble RW, Depaix A, Kowalska J, et al. Biomolecular condensates amplify mRNA decapping by biasing enzyme conformation. *Nature Chem Biol* 2021; 17: 615-23.
41. Jemielity J, Fowler T, Zuberek J, et al. Novel "anti-reverse" cap analogs with superior translational properties. *RNA* 2003; 9: 1108-22.
42. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. *Int J Pharm* 2021; 601: 120586.
43. Taylor S, Asmundson GJG. Immunization stress-related responses: implications for vaccination hesitancy and vaccination processes during the COVID-19 pandemic. *J Anxiety Dis* 2021; 84: 102489.
44. Lee YH, Song GG. Nocebo responses in randomized controlled trials of COVID-19 vaccines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2022; 60: 5-12.
45. Sever PP. Nocebo affects after COVID-19 vaccination. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 12: 100273.
46. Amanzio M, Mitsikostas DD, Giovannelli F, et al. Adverse events of active and placebo groups in SARS-CoV-2 vaccine randomized trials: a systematic review. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 12: 100253.
47. Folegatti P, Ewer K, Aley P, et al. Articles Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 467-78.
48. Amirlak, Haddad R, Hardy JD, et al. Effectiveness of booster BCG vaccination in preventing Covid-19 infection. *Human Vaccines Immunother* 2021; 17: 3913-5.
49. Gonzalez-Perez M, Sanchez-Tarjuelo R, Shor B, et al. The BCG vaccine for COVID-19: first verdict and future directions. *Front Immunol* 2021; 12: 632478.
50. COVID-19 vaccine safety: Weekly report on side effects following immunization – Canada.ca. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>
51. MacDonald NE, Dube E. Vaccine safety concerns: should we be changing the way we support immunization? *EClinicalMedicine* 2020; 23: 100402.
52. Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, et al. Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet* 2021; 397: 1441-3.
53. Popping B, Diaz-Amigo C. European regulations for labeling requirements for food allergens and substances causing intolerances: history and future. *J AOAC Int* 2018; 101: 2-7.
54. 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. www.who.int. <https://www.who.int/publications/i/item/anaphylaxis-ae-fi-management-and-response>
55. Sobczak M, Pawliczak R. The risk of anaphylaxis behind authorized COVID-19 vaccines: a meta-analysis. *Clin Mol Allergy* 2022; 20: 1. doi:10.1186/s12948-022-00167-y.
56. Rubin R. Trying to block SARS-CoV-2 transmission with intranasal vaccines. *JAMA* 2021; 326: 1661-3.
57. Zhou R, Wang P, Wong YC, et al. Nasal prevention of SARS-CoV-2 infection by intranasal influenza-based boost vaccination in mouse models. *EBioMedicine* 2022; 75: 103762.
58. Nuovo GJ, Magro C, Shaffer T, et al. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. *Ann Diagnostic Pathol* 2021; 51: 151682.
59. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ Res* 2021; 128: 1323-6.
60. Sender R, Bar-On YM, Gleizer S, et al. The total number and mass of SARS-CoV-2 virions. *Proc Natl Acad Sci* 2021; 118: e2024815118.
61. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, et al. Circulating SARS-CoV-2 vaccine antigen detected in the plasma of mRNA-1273 vaccine recipients. *Clin Infect Dis* 2021; ciab465. doi:10.1093/cid/ciab465.
62. Cavalli G, Colafrancesco S, De Luca G, et al. Cutaneous vasculitis following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e743-4.
63. Woo W, Kim AY, Yon DK, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of myocarditis associated with the mRNA COVID-19 vaccine. *J Med Virol* 2022; 94: 1566-80.
64. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med* 2021; 384. doi:10.1056/nejmoa2104983
65. Diaz P, Zizzo J, Balaji NC, et al. Fear about adverse effect on fertility is a major cause of COVID-19 vaccine hesitancy in the United States. *Andrologia* 2021; e14361. doi:10.1111/and.14361.
66. Chen F, Zhu S, Dai Z, et al. Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Human Reprod* 2021; 37: 5-13.
67. Hillson K, Clemens SC, Madhi SA, et al. Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination. *Lancet* 2021; 398: 1683-4.
68. Gilbert P, Rudnick C. Newborn antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination. *BMC Pediatr* 2021; 21: 138.
69. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al. Receipt of mRNA Covid-19 vaccines and risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2021; 385: 1533-5.
70. Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health* 2022; 4: e95-104.
71. Raw RK, Rees J, Kelly CA, et al. Prior COVID-19 infection is associated with increased adverse events (AEs) after the first, but not the second, dose of the BNT162b2/Pfizer vaccine. *Vaccine* 2022; 40: 418-23.
72. Kojima N, Klausner JD. Protective immunity after recovery from SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 12-4.

73. Medical Exemptions to COVID-19 Vaccination. https://health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/medical_exemptions_to_vaccination.pdf
74. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, et al. Placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines - why we still need them. *N Engl J Med* 2021; 384: e2.
75. Stoehr JR, Hamidian Jahromi A, Thomason C. Ethical considerations for unblinding and vaccinating COVID-19 vaccine trial placebo group participants. *Front Public Health* 2021; 9: 702960.
76. Rid A, Lipsitch M, Miller FG. The ethics of continuing placebo in SARS-CoV-2 vaccine trials. *JAMA* 2020; 325: 219-20.
77. Meslé MM, Brown J, Mook P, et al. 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. *Euro Surveill* 2021; 26: 2101021.
78. Washington. Consolidated regional and global information on adverse events following immunization (AEFI) against COVID-19 and other updates Twenty-Fifth Report. Accessed January 18, 2022. <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/img/recurcos/6154e88fc542faac43a66b4e8.pdf>
79. Buckingham L. Safety of COVID-19 vaccines – European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2021. Accessed January 18, 2022. <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>
80. Nguyen NT, Chinn J, Nahmias J, et al. Outcomes and mortality among adults hospitalized with COVID-19 at US Medical Centers. *JAMA Network Open* 2021; 4: e210417.
81. Docherty AB, Mulholland RH, Lone NI, et al. 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. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 773-85.
82. Hospital Utilization. [protect-public.hhs.gov](https://protect-public.hhs.gov/pages/hospital-utilization). <https://protect-public.hhs.gov/pages/hospital-utilization>
83. Griffin JB, Haddix M, danza P, et al. SARS-CoV-2 infections and hospitalizations among persons aged ≥ 16 years, by vaccination status – Los Angeles County, California, May 1–July 25, 2021. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1170-6.
84. CDC. COVID-19 Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/break-through-cases.html>
85. Public Health Agency of Canada. Epidemiological summary of COVID-19 cases in Canada. 2020. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/epidemiological-summary-covid-19-cases.html>
86. Vilches TN, Sah P, Moghadas SM, et al. COVID-19 hospitalizations and deaths averted under an accelerated vaccination program in northeastern and southern regions of the USA. *Lancet Region Health Am* 2022; 6: 100147.
87. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 853-62.
88. Rossman H, Meir T, Somer J, et al. Hospital load and increased COVID-19 related mortality in Israel. *Nat Commun* 2021; 12: 1904.
89. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, et al. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir Med* 2021; 9: e47-8.
90. MOH. News Highlights. www.moh.gov.sg. Accessed January 18, 2022. [https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/update-on-local-covid-19-situation-\(30-sep-2021\)](https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/update-on-local-covid-19-situation-(30-sep-2021)).
91. Zadeh NM, Asl NS, Forouharnejad K, et al. Mechanism and adverse effects of COVID-19 drugs: a basic review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2021; 13: 102-9.
92. Lariccia V, Magi S, Serfilippi T, et al. Challenges and opportunities from targeting inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *J Clin Med* 2020; 9: 4021.
93. The U.S. COVID-19 Vaccination Program at One Year: How Many Deaths and Hospitalizations Were Averted? <https://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2021/dec/us-covid-19-vaccination-program-one-year-how-many-deaths-and>
94. Stephenson J. US COVID-19 vaccination efforts may have prevented more than 1 million deaths, 10 million hospitalizations. *JAMA Health Forum* 2021; 2: e215118.
95. Zhang L, Zhu J, Wang X, et al. Characterizing COVID-19 transmission: incubation period, reproduction rate, and multiple-generation spreading. *Front Phys* 2021; 8. doi:10.3389/fphy.2020.589963.
96. Marik PE, Kory P, Varon J, et al. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Rev Anti-infective Ther* 2020; 19: 129-35.
97. Wong LYR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses – are we our own worst enemy? *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 47-56.
98. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020; 19: 141-54.
99. Biji A, Khatun O, Swaraj S, et al. Identification of COVID-19 prognostic markers and therapeutic targets through meta-analysis and validation of Omics data from nasopharyngeal samples. *EBioMedicine* 2021; 70: 103525.
100. Nicholson CJ, Wooster L, Sigurslid HH, et al. 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* 2021; 33: 100765.
101. Sun J, Zheng Q, Madhira V, et al. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US. *JAMA Intern Med* 2022; 182: 153-62.
102. Li X, To KKW. Biomarkers for severe COVID-19. *EBioMedicine* 2021; 68: 103405.
103. Yekelchik M, Madan E, Wilhelm J, et al. Flower lose, a cell fitness marker, predicts COVID-19 prognosis. *EMBO Mol Med* 2021; 13: e13714.
104. Kimura Y, Nakai Y, Shin J, et al. Identification of serum prognostic biomarkers of severe COVID-19 using a quantitative proteomic approach. *Sci Rep* 2021; 11: 20638.
105. Singh V, Kamaleswaran R, Chalfin D, et al. A deep learning approach for predicting severity of COVID-19 patients using a parsimonious set of laboratory markers. *iScience* 2021; 24: 103523.
106. Kreutmair S, Unger S, Núñez NG, et al. Distinct immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia. *Immunity* 2021; 54: 1578-93.e5.
107. Christie MJ, Irving AT, Forster SC, et al. Of bats and men: immunomodulatory treatment options for COVID-19 guided by the immunopathology of SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol* 2021; 6: eabd0205.
108. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJE, et al. The combined treatment of molnupiravir and favipiravir results in a potentiation of antiviral

- efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *EBioMedicine* 2021; 72: 103595.
109. Self WH, Sandkovsky U, Reilly CS, et al. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021. doi:10.1016/S1473-3099(21)00751-9.
 110. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 2021; 385: 1941-50.
 111. Rut W, Groborz K, Zhang L, et al. SARS-CoV-2 M pro inhibitors and activity-based probes for patient-sample imaging. *Nature Chem Biol* 2020;1-7. doi:10.1038/s41589-020-00689-z
 112. Malone B, Campbell EA. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Structural Mol Biol* 2021; 28: 706-8.
 113. Kozlov M. Merck's COVID pill loses its lustre: what that means for the pandemic. *Nature* 2021. doi:10.1038/d41586-021-03667-0.
 114. Ritonavir (Oral Route) Side Effects - Mayo Clinic. www.mayoclinic.org/drugs-supplements/ritonavir-oral-route/side-effects/drg-20067063?p=1
 115. Fearon E, Buchan IE, Das R, et al. SARS-CoV-2 antigen testing: weighing the false positives against the costs of failing to control transmission. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 685-7.
 116. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15035.
 117. Mega ER. Alarming surge in drug-resistant HIV uncovered. *Nature* 2019. doi:10.1038/d41586-019-02316-x.
 118. Pennings PS. HIV drug resistance: problems and perspectives. *Infect Dis Rep* 2013; 5 (Suppl 1): e5.
 119. Reis G, dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Global Health* 2021; 10: e42-51.
 120. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Front Pharmacol* 2021; 12. doi:10.3389/fphar.2021.652688.
 121. Lenze E, Washington University School of Medicine, Covid-19 Early Treatment Fund, McGill University Health Centre Department of Medicine Clinical Practice Assessment Unit, Cures Within Reach. Fluvoxamine for Early Treatment of Covid-19: a Fully-remote, Randomized Placebo Controlled Trial. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668950). 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668950>
 122. Fluvoxamine Clinical Data. COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed January 18, 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/fluvoxamine/clinical-data/>
 123. Fluvoxamine. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/fluvoxamine/>
 124. Przegląd Doniesień Naukowych Dla Fluwoksaminy Stosowanej W Leczeniu COVID-19 Opracowanie Analityczne AOTMiT Wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji. Accessed January 18, 2022. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/przeglady-doniesien-naukowych-dla-fluwoksaminy-w-covid-19/>
 125. JHMI Clinical Recommendations for Pharmacologic Treatment of COVID-19 Box 6: Recommendations for the Use of Immune Modulatory Agents to Treat COVID-19 (Includes Dosing) Contents. Accessed January 18, 2022. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=review&type=479-1225&name=30_538747_PDF
 126. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384: 1503-16.
 127. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 384: 693-704.
 128. Corticosteroids. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>
 129. Commissioner O of the. FDA In Brief: FDA warns that fluoroquinolone antibiotics can cause aortic aneurysm in certain patients. FDA. 2019. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-fluoroquinolone-antibiotics-can-cause-aortic-aneurysm-certain-patients>
 130. In Times of COVID-19, Don't Give up on Antimicrobial Resistance (AMR) and Stay United to Preserve Antimicrobials. <https://download.cloudgdansk.pl/gdansk-pl/d/202011160214/edwa-2020.pdf>
 131. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293-303.
 132. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-99.
 133. Kalil AC. Treating COVID-19 – off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* 2020; 323: 1897-8.
 134. Chang C, Ramphul K. Amantadine. [Nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499953/). 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499953/>
 135. Toft-Bertelsen TL, Jeppesen MG, Tzortzini E, et al. Amantadine inhibits known and novel ion channels encoded by SARS-CoV-2 in vitro. *Commun Biol* 2021; 4: 1347.
 136. Güven M, Gültekin H. The effect of high-dose parenteral vitamin D3 on COVID-19-related inhospital mortality in critical COVID-19 patients during intensive care unit admission: an observational cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2021; 75: 1383-8.
 137. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 276-92.
 138. Rahav G, Lustig Y, Lavee J, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in immunocompromised patients: a prospective cohort study. *EClinicalMedicine* 2021; 41: 101158.
 139. Hrabovszki G. Treatments and vaccines for COVID-19 – European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>
 140. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Regional Health Eur* 2021; 11: 100243.
 141. Chua KP, Conti RM, Becker NV. Assessment of out-of-pocket spending for COVID-19 hospitalizations in the US in 2020. *JAMA Network Open* 2021; 4: e2129894.
 142. Amin K, Cox C. Unvaccinated COVID-19 hospitalizations cost billions of dollars. *Peterson-KFF Health System Tracker*. 2021.

<https://www.healthsystemtracker.org/brief/unvaccinated-covid-patients-cost-the-u-s-health-system-billions-of-dollars/>

143. Most private insurers are no longer waiving cost-sharing for COVID-19 treatment. Peterson-KFF Health System Tracker. <https://www.healthsystemtracker.org/brief/most-private-insurers-are-no-longer-waiving-cost-sharing-for-covid-19-treatment/>
144. Wroe EB, Seung KJ, Baker BK, Farmer PE. Test and treat: a missing link in the global fight against COVID-19. *Lancet Glob Health* 2021; 10: e181-2.